

**acta**

**physiologica**

**latino**

**americana**

**VOLUMEN IX  
Nº 2**

**1959**

# ACTA PHYSIOLOGICA LATINOAMERICANA

*Editada por la Asociación Ciencia e Investigación*

## COMITES EDITORIALES

### Miembros Honorarios

Bernardo A. Houssay (Argentina)  
Carlos Chagas (Brasil)  
Paulo Eneas Galvão (Brasil)

Thales Martins (Brasil)

Eduardo Cruz Coke (Chile)  
Alejandro Lipschutz (Chile)  
Carlos Monge (Perú)

### ARGENTINA

(Obligado 2490 — Buenos Aires)

Eduardo De Robertis  
Juan C. Fasciolo  
Virgilio G. Foglia  
Bernardo A. Houssay (Jefe)  
Juan T. Lewis  
Ricardo R. Rodríguez

### BRASIL

(C. Postal 2926 — São Paulo)

Miguel R. Covian  
J. Moura Gonçalves  
Haity Moussatché  
J. Leal Prado  
Mauricio Rocha e Silva (Jefe)

### CHILE

(C. Postal 114 D — Santiago)

Héctor Croxatto R.  
Bruno Günther  
Francisco Hoffmann  
René Honorato C.  
Joaquín V. Luco (Jefe)  
J. Mardones Restat

### COLOMBIA

(Departamento de Fisiología, Facultad  
de Medicina Universidad de Antioquia,  
Medellín, Col.)

Luis M. Borrero  
Guillermo Latorre (Jefe)  
Plutarco Naranjo V.  
J. Hernando Ordóñez

### MEXICO

(Instituto Nacional de Cardiología, Avda.  
Cuahtemoc 300 — México, D. F.)

Rafael Méndez  
Efren C. del Pozo  
Arturo Rosenblueth (Jefe)

### PERU

(Cátedra de Fisiopatología, Facultad  
de Medicina, Lima)

Humberto Aste-Salazar  
Alberto Guzmán-Barrón  
Alberto Hurtado (Jefe)  
Andrés Rotta

### URUGUAY

(Instituto de Ciencias Fisiológicas, Avda.  
Gral. Flores 2125 — Montevideo)

D. Bennati (Jefe)  
Washington Buño  
R. Caldeyro Barcia  
José L. Duomarco  
Clemente Estable

### VENEZUELA

(Instituto de Medicina Experimental, Ciudad  
Universitaria — Caracas, D. F.)

Rosendo Carrasco Formiguera  
Francisco Venanzi  
Humberto García Arocha  
Marcel Grenier Doyeux  
Augusto Pi Suñer (Jefe)  
Armando Soto Rivera

### SECRETARIO DE REDACCION

Dr. Manuel R. Malinow

Obligado 2490, Buenos Aires — Argentina

### ADMINISTRADORA

Srta. Josefina Yanguas

### Suscripción

Cada tomo (cuatro números trimestrales) \$ 250.— m/n. Exterior: 7.50 dólares

### REPRESENTANTES:

BRASIL: Editora Guanabara, Weismann-Koogan, Ltda.  
Rua do Ouvidor, 132, Rio de Janeiro.

EE. UU.: Stechert - Hafner Inc.

31 East 10th Street. New York 3, N. Y.

# PROMILENE

**PROMACINA  
LEPETIT**

**EL NEUROPLEJICO  
MAS SEGURO**

*Presentación*

Frascos x 20 y 50 grageas de 25 mg

Caja x 10 supositorios de 50 mg

Caja x 10 ampollas de 50 mg

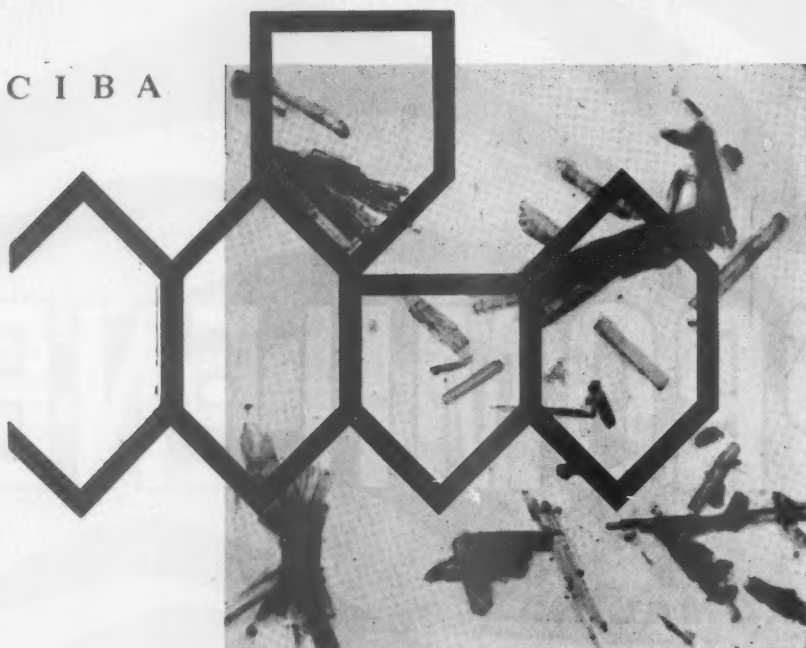
Caja x 10 ampollas de 100 mg

Frasco-gotero x 10 cm<sup>3</sup>

(cada gota equivale a  
2 mg de promacina base)



C I B A



**Fiel a su tradición  
en hormonología**

**CIBA ofrece para  
la androgenoterapia moderna:**

**Ultandrén®**

**Derivado de la testosterona muy activo  
por vía oral.**

**Todas las indicaciones de  
la androgenoterapia, incluso aquellas  
que hasta ahora requerían inyecciones**

**Comprimidos con 1 y 5 mg**



**Acyilanid**

comprimidos  
gotas - ampollas

**Cedilanid**

grageas - gotas  
ampollas

**Digilanid**

grageas - gotas  
ampollas

**Escilarina**

comprimidos  
gotas - ampollas

**Estrofosid**

ampollas

**para cada afección  
un glucósido cardioactivo Sandoz**



# **DISEL**

en

Rinitis agudas

Sinusitis - Faringitis

y en

Rinitis alérgicas

o inflamatorias

# **DISEL**

con

## **HIDROCORTISONA**

Los rinofaríngeos  
más completos  
para uso de niños  
y adultos.

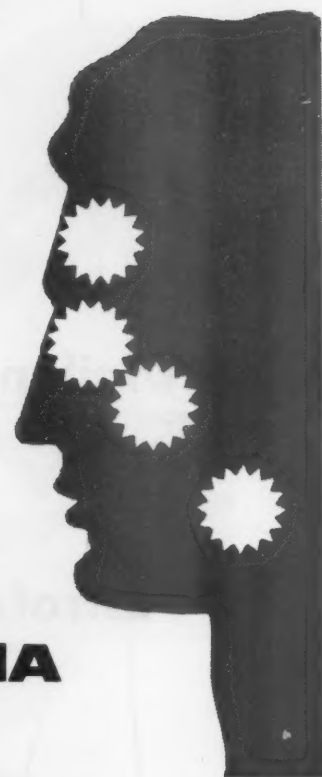


**No producen  
irritación.**

**No interfieren el  
movimiento ciliar.**

**Actividad mucolítica  
elevada.**

**Hidrocortisona  
EN SOLUCION.**



**Ambos productos  
también preparados  
para uso infantil**

**PRESENTACION:** Envases - pulverizadores de 10 cm<sup>3</sup>.



### **LABORATORIOS ANDRÓMACO**

Av. Ing. Huergo 1139-51

Buenos Aires

ALTAS  
CONCENTRACIONES  
PARA TRATAMIENTOS  
INTENSIVOS



# Ephynal

vitamina E sintética - acetato de DL- $\alpha$  - tocoferol

ROCHE

COMPRIMIDOS de 200 mg.

AMPOLLAS de 300 mg.

OTRAS PRESENTACIONES:

COMPRIMIDOS de 10 y 50 mg.

AMPOLLAS de 30 mg.

PRODUCTOS ROCHE S. A. QUIMICA E INDUSTRIAL

CASILLA DE CORREO 1893 - BUENOS AIRES

Como suplemento prolídico más concentrado  
para las dietas hiperprotídicas

# SECALBUM

KASDORF

CASEINATO DIETETICO FORTIFICADO

el único que aporta

10 % más de triptófano, 5 % más de metionina, 50 % más de cistina  
que el caseinato de calcio común,  
cumpliendo en forma óptima la ley del mínimo.

Además está fortificado con glicocola y vitamina C  
como factores de metabolización.

Mayor efecto citoplástico-reparador - Mayor acción órganoprotectora.

Sabor agradable, perfecta solubilidad, resistencia a la ebullición  
y preparación coquinaria variada.

Dosis: Lactantes hasta 40 g por día; niños y adultos hasta 100 g y más por día (1-4 g  
diarios por kilo de peso).

Envases de 100 y 200 g

Como complemento glucídico mejor asimilable  
que protege contra las carencias

# NUTROSE

KASDORF

Azúcar dietético

dextrosa enriquecida con minerales y vitaminas

Dosis: 30-50 g por día

Envases de 400 g



...y siempre sobre la base de  
las investigaciones más recientes.



**EL ESTEROIDE DE ELECCION  
EN DERMATOLOGIA**

# Ledercort\*

**ACETONIDA DE TRIAMCINOLONA LEDERLE**

**crema tópica al 0,1 %.**

**AHORA EN UNA FORMA ESPECIFICA PARA USAR LOCALMENTE**



**LABORATORIOS LEDERLE**

División de CYANAMID DE ARGENTINA S. A.

CHARCAS 5051/63 - TEL. 72-7031 - BUENOS AIRES

\* marca registrada

A 4404 -1

# 2

Antidiabéticos

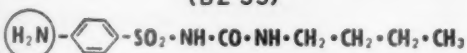
orales

"BOEHRINGER"



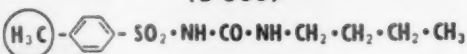
## NADISAN

(BZ 55)



## ARTOSIN

(D 860)



*Boehringer Argentina S.A.* (EF)

ESPECIALIDADES MEDICINALES

S. de BUSTAMANTE 68

BUENOS AIRES



## I — ETUDE EXPERIMENTALE DES ARYLSULFONAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

## II — MECANISME D'ACTION DES ARYLSULFONAMIDES HYPOGLYCEMIANTS CHEZ L'HOMME NORMAL OU DIABETIQUE (\*)

A. LOUBATIÈRES

(Professeur de Physiologie appliquée  
et Pharmacodynamie  
à la Faculté de Médecine de Montpellier.)

### INTRODUCTION

Lorsqu'en 1955 Loubatières <sup>(50)</sup> nous avons rassemblé en deux articles fondamentaux, les recherches que nous poursuivions depuis 1942 sur les sulfamides "hypoglycémiantes" et "anti-diabétiques" conformément à la terminologie que nous avons utilisée dès 1946 Loubatières <sup>(56)</sup> pour désigner le mécanisme d'action de ces substances, il est apparu qu'un réel progrès avait été accompli dans divers chapitres de l'étude du diabète sucré: physiologie, pharmacologie, pharmacodynamie, pathogénie, thérapeutique.

Nous avons perçu et laissé entendre les intenses développements qui devaient s'ensuivre aussi bien dans le domaine expérimental que dans le domaine clinique.

Mais en 1955, nous avons estimé que si nous nous devions d'attirer l'attention sur l'importance de cette question, cette importance devait s'exprimer d'elle-même par les *confirmations expérimentales et cliniques* ainsi que par les *confirmations d'interprétation expérimentale et clinique*.

---

(\*) Dans cet article on éte rassemblées deux conférences qui ont été données par l'auteur au mois d'août 1958 à l'Institut de Physiologie de la Faculté des Sciences Médicales de Buenos Aires.

Received for publication, February 11, 1959.



C'est entre 1955 et 1957 que ces confirmations se sont manifestées, nous apportant sur le plan de l'historique (35, 52), sur celui de la méthodologie expérimentale, sur celui des faits et de leur analyse, un certain nombre de satisfactions. Ce sont ces confirmations exprimées dans 22 symposiums (voir bibliographie (I à XXIII)) et environ 500 publications, que nous désirons résumer dans ce rapport en nous excusant de ne pas pouvoir les citer toutes. Certains articles d'ensemble ont déjà été publiés par l'auteur (Loubatières 62, 63, 64, 65, 66, 67). Nous prions le lecteur de vouloir bien s'y référer.

Nous essaierons ici, en nous libérant du fatras des faits secondaires, de dégager pour la meilleure compréhension du problème, les mécanismes par lesquels les sulfamides hypoglycémiantes et anti-diabétiques abaissent le taux du sucre sanguin.

Ils nous permettront de comprendre pourquoi ces produits sont actifs dans certains cas, ou inactifs dans d'autres sur les manifestations symptomatiques des diabètes sucrés expérimentaux ou humains.

#### STRUCTURES CHIMIQUES ET ACTIONS

Un premier fait doit être d'emblée exprimé. Il est du ressort de la pharmacologie et de la chimie de synthèse (voir Figure 1). Le 2254 RP (para-amino-benzène-sulfamido-isopropylthiodiazol) ainsi que ses dérivés, notamment le 2259 RP (para-amino-benzène-sulfamido-tertiobutyl-thiodiazol); le BZ 55 (1-butyl-3-sulfanylurée); le D 860 (1-butyl-3-paratolyl-sulfonylurée); le P 607 (N-propyl-N'-parachlorobenzènesulfonyl-urée) *sont tous des arylsulfonamides* (c'est-à-dire des sulfonamides aromatiques). Nous avons utilisé et nous utiliserons indifféremment pour les désigner, les trois termes de *sulfamide*, de *sulfonamide* ou d'*arylsulfonamide*. Mais il convient de préciser que ce n'est pas leur action éventuelle bactériostatique ou anti-infectieuse qui nous intéresse en ces substances mais l'action pharmacodynamique qui est liée à leur structure chimique; c'est pour cette raison que *le terme d'arylsulfonamide qui ne préjuge en rien de l'action anti-infectieuse ou non de la substance nous paraît préférable (\*)*.

Il est d'autre part admis que ces substances ont un mécanisme d'action pratiquement identique: leur activité est respectivement plus ou moins grande, mais il est très probable qu'il s'agit d'une question de dose.

#### Toxicité.

En ce qui concerne leur *toxicité* respective globale, il faut distinguer dans cette estimation ce qui revient à leur action toxique vraie et ce qui revient aux conséquences nocives sur un organisme donné de leur action hypoglycémiant.

(\*) On remarquera que la structure du P 607 est très voisine de celle du BZ 55 et du D 860 et qu'il s'agit d'un dérivé propylé, doué en conséquence d'une chaîne hydrocarbonée sur laquelle dès 1944-1946 Loubatières, (54, 55, 56) nous avons attiré l'attention pour signaler son activité. Les premiers essais d'étude pharmacodynamique effectués dans notre laboratoire laissent supposer que ce produit pharmaceutique possède le même mécanisme d'action que ses congénères précédemment cités. Il paraît cependant plus actif, si la comparaison est faite à égalité de poids; en revanche sa toxicité globale paraît plus élevée.

Il est possible de dissocier les deux effets en administrant aux animaux réactifs une certaine quantité de glucose. Dans ces conditions les effets de l'hypoglycémie sont combattus, ce qui permet à la toxicité propre de la substance d'apparaître seule.

En opérant ainsi, il ressort des estimations récentes et soigneuses de Penhos <sup>(94)</sup>, que le 2259 RP paraît être le corps le moins toxique parmi les substances 2259 RP, 2254 RP, D 860 ou BZ 55, quelle que soit la méthode utilisée pour apprécier la toxicité. Mais d'une manière générale aucune de ces substances n'est réellement très toxique si l'on tient compte des connaissances actuelles.

## I — MECANISME D'ACTION, ETUDE EXPERIMENTALE

Etudions maintenant le mécanisme d'action de ces substances?

### A — ACTION HYPOGLYCEMIANTE.

#### 1. Rôle fondamental du Pancréas

Un point essentiel est acquis: la glande pancréatique joue un rôle fondamental.

Les sulfamides hypoglycémiantes sont *actifs* chez l'animal normal quelle que soit la voie d'introduction de la substance orale ou parentérale [Loubatières, Goldstein, Schaap et Metropolitanski, 1942 <sup>(82)</sup>; Achelis et Hardebeck, 1955 <sup>(1)</sup>]. Par contre ils sont *inactifs* chez l'animal *totale*ment dépancraté [Loubatières, 1944-1946 <sup>(53, 55, 56)</sup>; Houssay et Penhos, 1956 <sup>(43)</sup>; Fritz, Morton, Weinstein et Levine, 1956 <sup>(31)</sup>; Root et Anderson, 1956 <sup>(99)</sup>; Campbell et Lazdins, 1956 <sup>(15)</sup>; Gordon, Buse et Lukens, 1957 <sup>(36)</sup>]. (Figure 2.) On sait qu'ils sont actifs par voie orale chez l'homme normal ou prédisposé à l'hypoglycémie par un jeûne relatif, imposé par les circonstances alimentaires ou par un syndrome pathologique (typhoïde) comme cela se produisit dans les observations cliniques initiales fortuites réalisées avec le 2254 RP, en 1942, par Janbon et ses collaborateurs <sup>(46, 47)</sup>. L'administration de fortes doses de ces substances peut alors produire des troubles nerveux finalement irréversibles par le glucose et quelquefois mortels dont Loubatières et ses collaborateurs (1942-1946) <sup>(82, 56)</sup> ont éclairé expérimentalement le mécanisme chez le chien en le montrant identique à celui que provoquent des doses excessives d'insuline.

Comme chez l'animal, les arylsulfonamides hypoglycémiantes sont inactifs chez l'homme dépancraté (Goetz, Gilbertsen et Josephson <sup>(34)</sup>; Ogryzlo et Harrison <sup>(92)</sup>; Fajans, Louis, Seltzer, Johnson, Gittler, Hennes, Wajchenberg, Ackerman et Coon <sup>(27)</sup>; Cox, Henley et Fergus <sup>(19)</sup>); mais leur action apparaît si la pancréatectomie est subtotalaire chez l'animal [Loubatières, 1944-1946 <sup>(53, 55, 56)</sup>; Houssay et Penhos, 1956 <sup>(43)</sup> ou chez l'Homme Craig et Miller <sup>(20)</sup>].

Ces faits sont en accord avec l'affirmation que le pancréas est indispensable pour que l'action hypoglycémiente des arylsulfonamides se produise [Loubatières, 1944 <sup>(53)</sup>]. Elle est également en accord avec l'hypothèse émise à la même date, que le chef de file pharmacologique de ces substances (le 2254 RP) est "pancréatotrope" c'est-à-dire agit en stimulant directement la sécrétion d'une substance hypoglycémiente par le pancréas, substance qui, en l'état actuel de nos connaissances, est représentée par l'insuline. Nous en avons déduit, en nous basant sur un faisceau

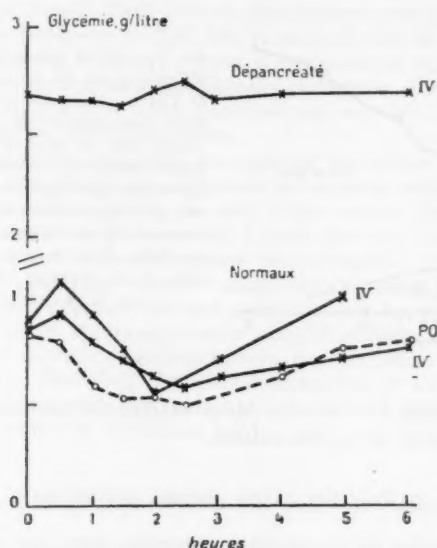


FIG. 2. — Action hypoglycémiant du 2254 RP chez le Chien normal, à la dose de 0,40 g/kg "per os" (P. O.) ou par voie intraveineuse (I. V.) Comparer avec l'absence d'effet sur le Chien totalement dépancréaté (courbe supérieure). (in "IV<sup>e</sup> Réunion Endocrinologie, Paris", 1957. Masson Edit., Paris, p. 308). et *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1957, vol. 71, article 1, page 194.

important de faits expérimentaux, que ce sulfamide était un "excitant puissant de l'insulino-sécrétion" [Loubatières, 1944-1946 (53, 55, 56)].

Nous avons montré [A. Loubatières, 1944-1946 (53, 55, 56)] que cette *stimulation ne chemine pas par la voie des nerfs* considérés comme conducteurs des influx insulino-sécréteurs: les nerfs *pneumogastriques*. En effet la section de ces nerfs seule ou associée à la destruction des centres nerveux situés en avant de la limite postérieure des tubercles quadrijumeaux postérieurs, à l'exclusion anatomique et fonctionnelle du diencéphale, à l'ablation de l'hypophyse, à la ligature des deux carotides n'empêche pas l'hypoglycémie post-sulfamidée de se produire [A. Loubatières, 1944-1946 (53, 55, 56); A. Loubatières, P. Bouyard, Ch. Fruteau De Laclos et A. Sassine, 1956 (74)]. (Voir figure 3.)

Puisqu'un mécanisme nerveux n'expliquait pas le phénomène de *stimulation de la sécrétion d'insuline* par les sulfamides hypoglycémiant, on devait donc supposer que celle-ci devait se réaliser *par voie humorale*, entendant par là que la substance active "*pancréatotrope*" amenée par voie sanguine, devait aller à même les cellules bêta insulino-sécrétrices des îlots de Langerhans du pancréas endocrine pour les stimuler et libérer dans le torrent circulatoire un excès d'insuline

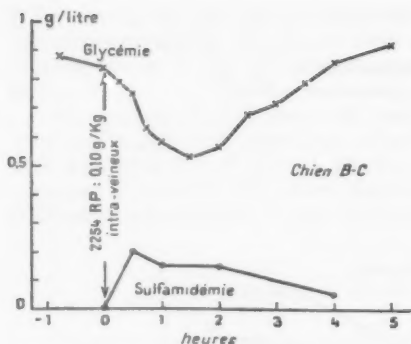


FIG. 3. — Action hypoglycémisante du 2254 RP (0,10 g par kg par voie veineuse) chez le Chien chloralosé hypophysectomisé à nerfs pneumogastriques sectionnés, à carotides liées et dont les formations nerveuses situées au niveau et en avant des tubercules quadrijumeaux postérieurs ont été chirurgicalement extirpées. (in "IV<sup>e</sup> Réunion Endocrinologie, Paris 1957", Masson Edit., Paris, p. 309). et *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1957, vol. 71, article 1, page 195.

[Loubatières, 1944-1946 (53, 55, 56)]. Nous étudierons plus loin d'une manière plus profonde l'intimité de ce mécanisme.

## 2. Rôle des autres glandes endocrines

Mais la stimulation de la sécrétion d'insuline n'est pas le seul mécanisme par lequel le taux du sucre sanguin puisse être réduit.

Les sulfamides pourraient agir en inhibant le fonctionnement anté-hypophysaire, et réduire de ce fait à partir de la glande anté-pituitaire la sécrétion d'hormone somatotrope dont on sait qu'elle est hyperglycémisante et diabétogène.

Ils pourraient s'opposer à la sécrétion par le cortex ou la médullaire surrénale de principes hyperglycémisants ou diabétogènes tels certains corticoïdes surréniaux ou l'adrénaline.

On aurait pu émettre l'hypothèse qu'ils pouvaient inhiber les actions éventuellement diabétogènes de la thyroïde, voire même des glandes génitales.

Les expériences analytiques réalisées sur des animaux différents complétées par une expérience synthétique ont permis de répondre à ces hypothèses.

Chez le même chien, et en plusieurs temps opératoires, nous avons successivement extirpé les glandes endocrines, l'une après l'autre, c'est-à-dire :

- 1<sup>o</sup> Les deux surrénales (corticale et médullaire);
- 2<sup>o</sup> La thyroïde, les quatre parathyroïdes et les glandes génitales;
- 3<sup>o</sup> L'hypophyse dans sa totalité; après chacun de ces temps les sulfamides (2254 RP et BZ 55) se sont révélés hypoglycémisants.

Or, après la troisième intervention, il ne restait comme glande endocrine que le pancréas dans l'organisme de cet animal. C'est au plus profond de l'hypoglycémie provoquée par une dose-test de sulfonamide hypoglycémiant que nous avons extirpé la glande pancréatique dans sa totalité; nous avons constaté alors que l'hypoglycémie était non seulement stoppée, mais aussi que le taux du sucre sanguin s'élevait brutalement et que la glycosurie apparaissait [Loubatières, Bouyard, Fruteau de Lacos et Sassine, 1956 (74)]. (Voir figure 4.)

Des conclusions confirmatives ont été données par Houssay et Penhos,



1956 <sup>(43)</sup>. Houssay et coll., 1957 <sup>(44, 45)</sup> dans d'autres conditions expérimentales et en utilisant parallèlement le 2254 RP, le 2259 RP, le BZ 55 et le D 860.

Chez l' "animal de Houssay" (privé d'hypophyse et de pancréas) les sulfamides hypoglycémiantes sont inactifs [Houssay et Penhos, 1956 <sup>(43)</sup>]. C'est donc la présence dans l'organisme de tissu pancréatique sain qui conditionne l'action hypoglycémiant de ces arylsulfonamides.

Une telle conclusion ne signifie pas, que sur un terrain prédisposé à l'hypoglycémie par une insuffisance hypophysaire ou surtout cortico-surrénale, les sulfonamides hypoglycémiantes n'ont pas leur action accrue, bien au contraire.

Houssay et Penhos ont fait ressortir à juste titre que l'ablation des surrénales sensibilise à l'action hypoglycémiant des sulfamidés <sup>(43)</sup>. Si l'hypophysectomie n'augmente pas d'une manière importante l'action hypoglycémiant de ces substances, c'est vraisemblablement que l'animal hypophysectomisé est encore capable de libérer, en hypoglycémie post-sulfamidée, à partir de ses surrénales une certaine quantité d'adrénaline ou de corticoïdes protecteurs [Dulin, Morley et Nezamis, 1956 <sup>(26)</sup>]. En effet l'adrénaline et surtout les corticoïdes protègent bien les animaux surrénalectomisés contre l'hypoglycémie post-sulfamidée [Houssay, Penhos et Apelbaum <sup>(43)</sup>].

### 3. Rôle plus particulier du pancréas endocrine

Dans la glande pancréatique, il faut considérer d'une part la partie glandulaire externe, celle qui sécrète le suc pancréatique (sécrétion exocrine); d'autre part la partie glandulaire interne qui est responsable de la sécrétion dans le sang: (sécrétion endocrine) de la ou des hormones élaborées par les cellules des îlots de Langerhans.

Divers types de cellules insulaires ont été décrites. Il paraît établi que les cellules bêta élaborent et sécrètent l'insuline. Mais on ne sait pas encore d'une

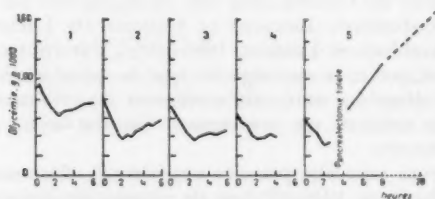


FIG. 4. — Effets sur la glycémie du Chien éveillé de l'administration endoveineuse de 2254 RP (à la dose de 0,20 g/kg); Courbe 1: chez l'animal normal; Courbe 2: après surrénalectomie bilatérale; Courbe 3: même animal, après thyroidectomie, parathyroidectomie et gonadectomie; Courbe 4: même animal, après hypophysectomie totale. La Courbe 5 met en évidence l'interruption brutale de la courbe d'hypoglycémie post-sulfamidée par la pancréatectomie totale. (in "IV<sup>e</sup> Réunion Endocrinologie, Paris 1957", Masson Edit., Paris, p. 308). et *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1957, vol. 71, article 1, page 195.

manière définitive si les cellules alpha élaborent et sécrètent le glucagon (facteur H. G. hyperglycémiant et glycogénolytique).

#### *Rôle des cellules alpha*

On a pensé pendant un certain temps que l'action hypoglycémiante des arylsulfonamides pouvait s'expliquer par une action éventuellement destructrice que ces substances pourraient exercer sur les cellules alpha des îlots de Langerhans, ce qui supprimerait la sécrétion et par conséquent l'action du glucagon dans les mécanismes de la régulation glycémique (théorie de Von Holt, Ferner et coll., etc...). Mais de nombreux arguments expérimentaux histologiques, physiologiques et pharmacologiques, ou même cliniques, ont été fournis par de nombreux chercheurs, voire même par les promoteurs eux-mêmes de cette théorie [Ferner et Runge, 28; Von Holt et coll. (41)] ce qui les a engagés à abandonner cette hypothèse et à admettre celle que nous avons toujours proposée.

#### *Rôle des cellules bêta*

Nombreuses sont en effet les expériences qui démontrent comme nous l'affirmons depuis 1944, que l'action des arylsulfonamides hypoglycémiantes s'exerce bien, directement, sur les cellules bêta des îlots de Langerhans pour les stimuler et libérer dans le sang efférent de la glande pancréatique une quantité accrue d'insuline [Loubatières, 1944-1946 (53, 55, 56)].

Divers arguments peuvent être donnés à l'appui de cette hypothèse. Nous en citerons quelques-uns.

On sait que l'alloxane est une substance chimique qui détruit électivement les cellules bêta des îlots de Langerhans. Plus grand est le nombre de cellules lésées, plus intense est le diabète expérimental qui apparaît.

Or il est admis que les sulfamides hypoglycémiantes sont actifs chez les animaux présentant un diabète méta-alloxanique de moyenne intensité car dans ce cas un certain nombre de cellules bêta ont été épargnées par l'alloxane [Loubatières 1946 (56); Loubatières, Bouyard et Fruteau De Laclos, 1955 (70, 71, 72); Volk, Weisenfeld, Goldner et Lazarus, 1956 (110)]. Par contre, lorsque le diabète méta-alloxanique est grave, ce qui signifie que la quasi-totalité des cellules bêta a été détruite, les sulfamides sont, non seulement inactifs mais ils peuvent même aggraver le diabète existant en provoquant l'épuisement rapide des quelques cellules bêta persistantes.

Il est par ailleurs possible, par des expériences d'anastomose "pancréatico-jugulaire" [A. Loubatières, 1946 (55)] ou de circulation croisée [Pozza, Galansino et Foa, 1956 (92)] entre chien donneur recevant le sulfonamide et chien réceptif recevant le sang pancréatique du donneur de montrer le passage de l'insuline sécrétée en excès pendant l'action du sulfamide dans le sang efférent du pancréas. Nos expériences les plus récentes viennent à l'appui de cette affirmation (Loubatières, Bouyard et Sassine.) Nous venons en effet de montrer que le sang de la veine pancréatico-duodénale d'un chien normal, transfusé à un chien réactif, est plus hypoglycémiant après administration de sulfonamide qu'avant. (Voir figure 5.) (78 bis).

Il a été possible de mettre en évidence l'accroissement de l'"activité insulinique plasmatique" du sang sortant du pancréas [Von Holt et coll. (40); Candela (17)]. Les expériences préliminaires et toutes récentes de E. Pfeiffer et A. E. Re-

nold <sup>(95)</sup> (<sup>95</sup> bis) (communication personnelle) semblent montrer également que l'activité insulínique du plasma sanguin s'élève dans la veine porte chez le chien après administration de D 860. L'activité insulínique du sang de la veine fémorale s'élèverait également mais moins constamment que dans la veine porte. Ceci ne doit pas nous étonner; il est raisonnable en effet d'admettre "a priori" qu'une partie de l'insuline libérée par les sulfonamides hypoglycémiantes dans le sang de la veine porte, doit être retenue par le foie.

D'autres arguments histophysiologiques viennent en outre à l'appui de la théorie de la stimulation insulínique.

Si l'on administre des sulfamidés aux animaux normaux, on détermine une dégranulation nette des cellules bêta des îlots de Langerhans, [Gepts, Christophe et Bellens <sup>(33)</sup>; Loubatières <sup>(61)</sup>; Volk, Weisenfeld, Goldner et Lazarus <sup>(110)</sup>.

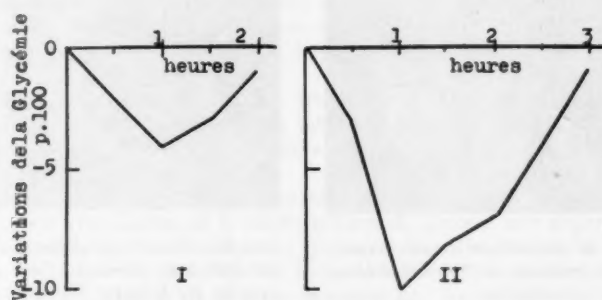


FIG. 5. — Effets sur la glycémie d'un Chien normal réactif de la transfusion de sang efférent du pancréas d'un Chien donneur normal avant (I) et 45 minutes après (II) l'administration d'aryl-sulfonamide hypoglycémiant. Moyenne de sept paires d'expériences. (in C. R. Ac. Sci., Paris 1958, N° 18, t. 247. 1497.

<sup>108)</sup>; Volk et Lazarus <sup>(109)</sup>], témoin de la libération d'un certain nombre de grains d'insuline intraprotoplasmique dans le torrent circulatoire. Cette dégranulation est fonctionnelle; elle est réversible et en quelques heures les granulations d'insuline se reconstituent à nouveau en nombre normal [Pfeiffer et coll. <sup>(96)</sup>].

L'administration de D 860 au jeune veau détermine au cours d'expériences brèves, la diminution de la teneur en insuline du pancréas, et parallèlement l'hypoglycémie et la dégranulation des cellules bêta [Pfeiffer E. F., Steigerwald H., Sandritter W., Bander A., Becker M. et Retiene K. <sup>(96)</sup>].

Il est intéressant que le N-(4-méthyl-benzènesulfonyl) N'-méthylcarbamide, de même que le N-(sulfanilyl-N'-éthylcarbamide) qui sont des corps voisins respectivement du D 860 et du BZ 55 mais qui ne sont pas hypoglycémiantes, n'aient pas d'effets sur les granulations des cellules bêta-insulaires [W. Creutzfeldt, L. Detering et O. Welte <sup>(22)</sup>].

Si l'on administre pendant plusieurs jours des sulfamidés hypoglycémiantes à certaines espèces animales (Rat, Lapin), on détermine une hyperplasie des îlots de Langerhans et une néoformation de cellules bêta insulaires [Loubatières, 1946 <sup>(56)</sup>; Ashworth et Haist <sup>(4)</sup>; Gepts et coll. <sup>(33)</sup>] (Figure 6). Des micro-îlots



FIG. 6. — Ilot de Langerhans de rat normal, coloré par la méthode de Gomori-Heidenhain-Azan.

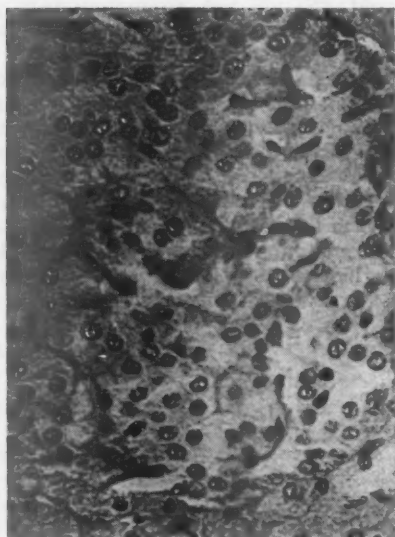


FIG. 6. — Ilot de Langerhans de rat traité pendant deux semaines à l'aide de 2259 R.P. (250 mg par kilog per os). Noter l'hyperplasie.

apparaissent. Les cellules bêta néoformées naissent surtout aux dépens des cellules centro-acineuses et des cellules des canaux excréteurs. Des formes de passage entre cellules acineuses et cellules endocrines sont visibles. Il s'ensuit de ce remaniement pancréatique que la masse des cellules bêta se trouve accrue [Ashworth et Haist (4)].

Les sulfamides hypoglycémiantes semblent donc constituer des agents de première importance pour mettre en évidence, tout au moins dans un sens, la validité de la théorie du "balancement" de Laguesse entre les éléments exocrines et endocrines intra-pancréatiques.

Tout récemment, Van Camphenout (16) a su décrire chez le cobaye traité par le BZ 55 l'apparition de micro-ilots et dans certains amas insulaires de "cellules claires", dont la signification est à établir. Nous avons nous-même [A. Loubatières et Fruteau De Lacos, sous presse] trouvé de ces "cellules claires" dans le pancréas de chiens traités par le 2254 RP, le 2259 RP ou le BZ 55. Nous nous demandons s'il ne s'agit pas de cellules alpha ou bêta dégranulées, ou bien s'il ne s'agit pas plutôt de "cellules claires" de Feyrter (29) dont l'apparition serait provoquée par ces sulfonamides. Rappelons que Feyrter attribuait à ces cellules un fonction endocrine; d'après cet auteur elles s'observeraient dans les conditions physiologiques d'une manière particulièrement nette au sein d'organes dont l'activité est intense et l'équilibre fonctionnel en remaniement constant.

Un fait expérimental d'importance accroit enfin la validité de la théorie

de l'action pancréatique des arylsulfonamides hypoglycémiantes par rapport à une théorie exclusivement hépatique qu'il est difficile de toute évidence de soutenir actuellement.

Chez l'animal hépatectomisé, dont la glycémie est maintenue au taux normal par l'injection de glucose, les sulfamides sont hypoglycémiantes à la condition que le pancréas soit présent [Levine et collab. <sup>(50)</sup>]. Est-ce à dire que ces substances n'exercent aucune action sur le foie?

#### 4. Rôle du foie

On sait depuis les expériences classiques de Mann et Magath que la présence du foie est essentielle pour le maintien du taux de la glycémie. Soskin et ses collaborateurs ont par ailleurs démontré le rôle "homéostatique" de cette glande dans la régulation du taux du sucre sanguin.

L'ablation de la glande hépatique détermine dans les conditions de jeûne une hypoglycémie progressive contre laquelle on peut lutter par l'injection de glucose.

Si les sulfamides déterminaient leur action hypoglycémiantes en agissant *exclusivement* sur le foie, il faudrait admettre que leur action inhibitrice chimique est, dans ses conséquences, équivalente à un blocage quasi-total des fonctions hépatiques.

Ces substances pourraient déterminer l'hypoglycémie soit en freinant la gluconéogenèse (freination de la néoformation de glucose aux dépens de sources extra-glucidiques), soit en freinant la glycogénolyse (freination de la transformation du glycogène en glucose). De toute manière elles agiraient en réduisant profondément la quantité de glucose déversée par les cellules du foie dans le sang qui traverse cet organe et se trouve collecté dans la veine sus-hépatique. Il faudrait admettre que ces substances agissent intensément sur les processus enzymatiques impliqués directement ou indirectement dans la régulation de la glycémie ou du métabolisme des glucides.

Chez l'animal hépatectomisé, dont la glycémie est maintenue à la normale par l'injection de glucose les sulfamides sont hypoglycémiantes, à la condition que le pancréas soit présent [Levine <sup>(50)</sup>; W. E. Dulin et R. L. Johnston <sup>(25)</sup>; Sobel et collab. <sup>(100 bis)</sup>]. Ils sont par contre inactifs chez l'animal éviscéré et par conséquent privé de pancréas [Fritz I. B., J. V. Morton, M. Weinstein et R. Levine <sup>(31)</sup>; Wick A. M., B. Britton et F. Grabowski <sup>(113)</sup>; Houssay B. A., Penhos J. C., Urgoiti E., N. Teodosio, J. Apfelbaum et J. Bowkett <sup>(45)</sup>].

Ces expériences démontrent que le métabolisme de la cellule hépatique n'est pas essentiel pour que l'action hypoglycémiantes des sulfamides se produise.

De nombreux autres faits viennent à l'appui de cette conclusion:

Les animaux et l'homme dépancratés sont porteurs de leur foie et cependant chez eux les sulfamides n'ont pas d'action hypoglycémiantes. Il en est de même chez les animaux atteints de diabète méta-alloxanique grave ou chez l'homme présentant un diabète avec dénutrition et acidose! Le foie est cependant présent. Il devrait pouvoir être inhibé par les sulfonamides. Pourquoi ne l'est-il pas?

On a pensé que les sulfamides hypoglycémiantes bloquaient certaines réactions enzymatiques ayant leur siège dans le foie et impliquées dans le métabolisme glucidique.

On a invoqué d'abord l'inhibition de la glucose-6 phosphatase <sup>(38, 7, 2)</sup> ou celle de la réactivation phosphorylasique <sup>(7)</sup>.

De fait "in vitro" et à fortes concentrations les arylsulfonamides hypoglycémiant inhibent partiellement ces actions enzymatiques; mais il est certain qu'aux doses et concentrations habituellement suffisantes pour déclencher leur action hypoglycémiant "in vivo" (concentrations thérapeutiques) ces substances n'ont pas d'action inhibitrice sur ces réactions diastases, et que d'autres substances également inhibitrices "in vitro" n'ont pas d'action hypoglycémiant "in vivo".

Plus récemment divers auteurs (90, 112, 24, 11) ont analysé l'action des arylsulfonamides sur divers autres enzymes métaboliques du foie et d'autres tissus soit "in vitro" soit "in vivo" après administration aiguë ou prolongée de ces substances. Il ne semble pas cependant que la question ait été sensiblement clarifiée par ces recherches.

Mais il n'est pas impossible que l'action des sulfonamides hypoglycémiant s'exerce sur les mécanismes enzymatiques intimes impliqués dans la formation ou la sécrétion de l'insuline au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans.

On sait d'autre part que les arylsulfonamides hypoglycémiant, n'altèrent pas sensiblement les réponses hyperglycémiantes à l'administration d'adrénaline ou de glucagon dans lesquelles certaines réactions enzymatiques énoncées ci-dessus paraissent certainement impliquées.

Le foie peut-il cependant traduire d'une certaine manière l'action de ces arylsulfonamides sur ses cellules?

On sait depuis 1944-1946 [Loubatières (53, 55, 56)] que ces substances sont capables de déterminer l'accumulation du glycogène dans le foie. Ce phénomène est-il dû à une action directe de ces substances sur cet organe, ou bien relève-t-il de l'action de l'insuline endogène déversée en excès dans la veine porte et agissant sur les cellules hépatiques?

On a constaté sous l'effet des sulfamides hypoglycémiant que le foie livre moins de sucre dans la veine sus-hépatique. Mais l'insuline possède également ces mêmes effets; de même on sait que l'insuline inhibe "in vivo" dans le foie l'activité glucose-6-phosphatase [Ashmore, Cahill et Hastings (2)].

Dès lors, pourquoi ne pas se demander si la freination de la glycogénolyse observée après sulfamide n'est pas une action due à insuline endogène que ces substances libèrent?

Les expériences les plus récentes réalisées par Loubatières, Bouyard et Sassin, 1958 (78) à l'aide de divers arylsulfonamides hypoglycémiant sont particulièrement suggestives du caractère plus que vraisemblable de cette interprétation.

Chez le chien soumis à un jeûne préalable de longue durée (8 jours) et par conséquent dont la sécrétion d'insuline fonctionne au ralenti (ce qui a pour conséquence de diminuer considérablement le taux du glycogène dans le foie et le muscle strié), les sulfamides (en stimulant la sécrétion d'insuline endogène) provoquent l'accumulation indiscutable du glycogène dans le foie; cette accumulation existe, mais elle est nettement moins importante dans le muscle. (Figure 7).

Ces mêmes actions peuvent être intégralement reproduites par l'administration de doses faibles et répétées d'insuline (insuline d'extraction ou insuline exogène) à la condition que celles-ci ne déclenchent pas de réactions violentes à l'abaissement du taux du sucre sanguin. Ces faits montrent que l'insuline endogène libérée par les arylsulfonamides hypoglycémiant ne semblent pas avoir sur le glycogène hépatique et probablement musculaire des effets différents de ceux provoqués sur ces mêmes organes par de faibles doses d'insuline exogène administrées de manière physiologique.



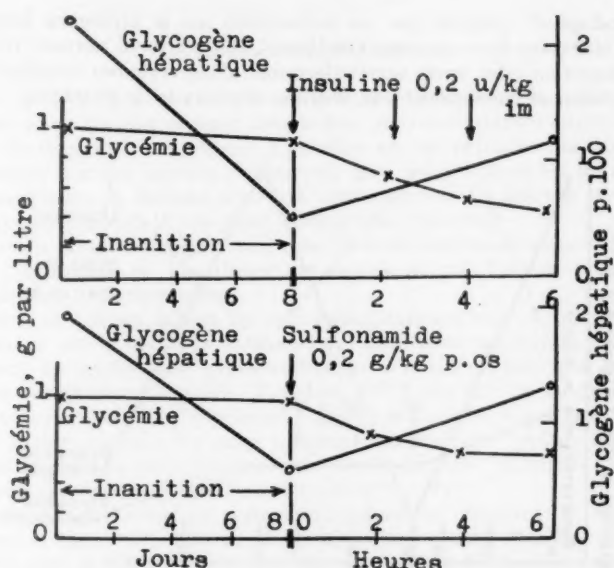


FIG. 7. — La partie supérieure du graphique montre, chez le Chien, les effets de l'inanition prolongée (8 jours) sur le taux du glycogène hépatique. On voit que l'administration d'insuline, à faible dose, élève en 6 heures le taux du glycogène dans le foie. La partie inférieure montre, dans des conditions expérimentales identiques, les effets sur le glycogène du foie de l'administration de sulfonamide. (in C. R. Ac. Sci., Paris 1958, 247, 1679).

Nous avons pu montrer en outre que chez le chien totalement dépancréaté les sulfamides hypoglycémisants administrés seuls, n'empêchent pas la glycogénolyse hépatique ou musculaire consécutive à la dépancréatation ou à la privation d'insuline. Par contre les taux du glycogène hépatique et d'une manière moins importante du glycogène musculaire s'élèvent en présence de sulfamide si de faibles doses d'insuline sont simultanément administrées. Ces faits montrent que les sulfamides ne s'opposent pas aux processus de glycogénoformation ou de glycogénolyse qui ont leur siège dans le foie respectivement après suppression ou administration d'insuline. (Figure 8). Il ne semble donc pas que les réactions enzymatiques essentiellement impliquées dans le métabolisme hépatique des glucides soient grandement modifiées aux doses cependant très actives de sulfamides hypoglycémisants.

Les expériences de W. L. Miller Jr., J. J. Krake et M. J. Vander Brook <sup>(86)</sup> qui ont étudié le métabolisme du C14-glucose sous l'effet du D 860 les amènent à conclure que le sulfonylurée produit l'hypoglycémie, principalement en exerçant son action sur le tissu pancréatique élaborant l'insuline et en libérant davantage de cette hormone.

Une semblable conclusion ressort des recherches de Dulin et Johnston <sup>(25)</sup> qui montrent que l'intervention et l'interférence des surrénales (cortex et médullaire) peut expliquer les différences apparentes d'action entre l'insuline exo-

gène et "endogène" (libérée par les sulfamides) sur le glycogène hépatique et musculaire observées dans certaines conditions, chez l'animal normal; ces différences disparaissent en effet après surrénalectomie, dans certaines conditions expérimentales précises et en utilisant une insuline dépourvue de glucagon.

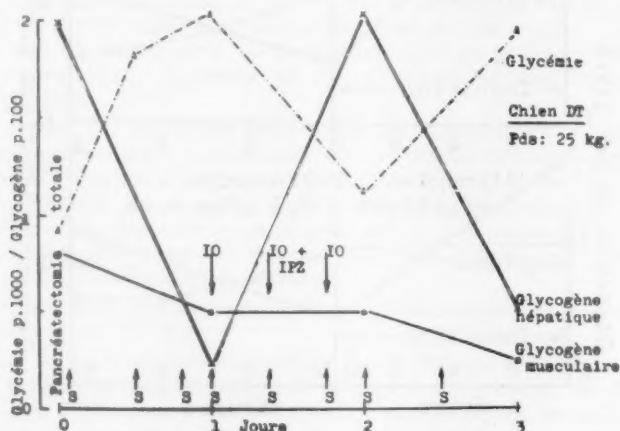


FIG. 8. — Ce graphique représente une expérience type réalisée chez le Chien totalement dépancraté. L'administration de sulfamidé (S) n'a pas été interrompue pendant toute la durée de cette expérience (3 jours). Pendant les 24 heures consécutives à la pancréatectomie, le glycogène hépatique et musculaire s'est effondré. L'administration d'insuline en présence de sulfamidé a accumulé du glycogène dans le foie et stabilisé le taux du glycogène du muscle. La suppression de l'insuline a eu pour conséquence la chute du glycogène dans le foie et dans le muscle. La glycogénof ormation ou la glycogénolyse ne paraissent donc pas inhibées par les sulfamidés. (in *Thérapie*, 1959, 14, 11-20; Soc. Franç. Thérapeutique et Pharmacodynamie, séance du 27 avril 1958).

Les plus récentes expériences de Searle et de ses collaborateurs <sup>(100)</sup>, effectuées chez l'homme montrent que la cinétique du "turnover" du glucose  $C_{14}$  après tolbutamide (D 860) ou après insuline sont semblables en ce qui concerne l'action hypoglycémisante.

Les résultats partiellement discordants publiés par certains auteurs [Ashmore et coll. <sup>(3)</sup>] peuvent trouver une explication en ce qu'ils ont opéré dans des conditions expérimentales différentes ou qu'ils ont utilisé à titre comparatif des doses excessives d'insuline. Les résultats discordants se trouvent d'ailleurs amplement neutralisés par les expériences particulièrement démonstratives qui viennent d'être réalisées à l'aide de glucose  $C_{14}$  par Jacobs, Reichard, Goodman, Friedman et Weinhouse <sup>(97 bis)</sup>. Ces auteurs concluent en effet que leurs résultats sont en accord avec l'hypothèse de l'action stimulante de la tolbutamide sur la sécrétion d'insuline; ils montrent en outre que l'action de l'insuline sur le débit du glucose hépatique est bien un effet physiologique de cette hormone.

5. *Activité anti-insulinasique*

Mirsky (<sup>87</sup>, <sup>88</sup>, <sup>89</sup>) a décrit l'existence d'un enzyme ou d'un complexe enzymatique qui serait surtout présent dans le foie mais aussi dans d'autres tissus. Son rôle serait de dégrader la molécule d'insuline en des peptides inactifs et en un certain nombre d'acides aminés. On conçoit que, si les sulfamidés freinent l'activité de l'insulinase, ils doivent accroître (nous dirons: ils doivent potentialiser) l'action hypoglycémiante d'une dose déterminée d'insuline.

Un certain nombre d'arguments, sans exclure totalement cette théorie, montrent que l'inhibition de l'insulinase ne représente pas l'action principale des arylsulfonamides hypoglycémiants.

En effet, aux doses faibles de sulfamidés existant dans le sang d'un sujet chroniquement traité par ces substances, l'insulinase ne paraît pas inhibée. D'autre part les sulfamidés hypoglycémiants n'inhibent pas une préparation d'insulinase relativement purifiée [Vaughan (<sup>107</sup>)]. On sait en outre que le foie est la source principale de l'insulinase. Or, les sulfamidés hypoglycémiants sont capables d'abaisser le taux du sucre sanguin chez l'animal hépatectomisé. Enfin un nombre important de substances anti-insulinasiques "in vitro" ne sont pas hypoglycémiants "in vivo" [Williams et coll. (<sup>114</sup>, <sup>115</sup>)].

Cependant, nous avons pu montrer [Loubatières, Bouyard, Fruteau De Laclos, Sassine et Alric (<sup>75</sup>) (figure 9) simultanément avec Houssay et Migliorini (<sup>42</sup>)] que, chez le Chien totalement dépancréaté, de fortes doses de sulfamidé sont à mêmes de potentialiser les effets d'une dose-test d'insuline exogène administrée par voie sous-cutanée (figure 10) intra-veineuse, ou pénétrant dans l'orga-

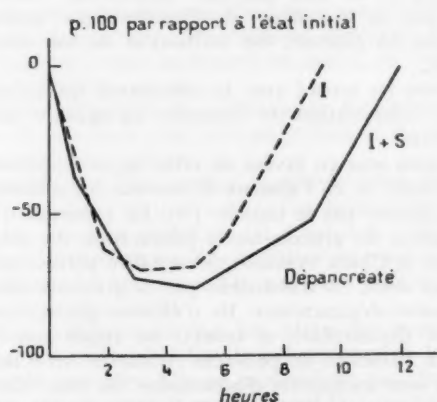


FIG. 9. — Action hypoglycémiante de l'insuline (courbe I) et de l'insuline associée au sulfamidé 2254 RP (courbe I + S) chez le Chien dépancréaté. Dose d'insuline: 0,5 u/kg/SC; le 2254 RP (0,25 g par kg) était administré par voie veineuse immédiatement avant l'injection d'insuline. (in C. R. Soc. Biol., Paris 1959, 150, p. 1601).

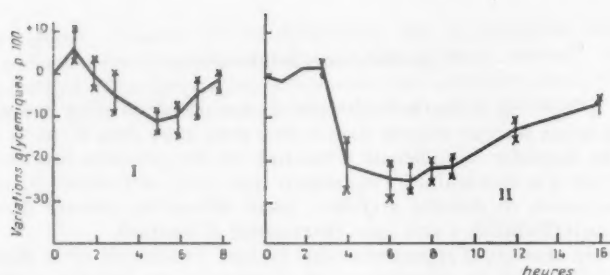


FIG. 10. — Effets sur la glycémie du Chien dépancréaté de l'administration orale d'insuline (10 u/kg) (partie I) et de l'insuline "per os" 3 heures après l'ingestion, au temps 0, de 0,25 g/kg 2254 RP (partie II). Chaque courbe représente la moyenne des expériences avec les écarts extrêmes. (in "IV<sup>e</sup> Réunion Endocrinologie, Paris 1957", Masson Edit., Paris, p. 313). et *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1957, 71, art. 1, page 197.

nisme par résorption intestinale. Le même phénomène paraît vrai pour l'insuline endogène présente dans le sang circulant (79). Est-ce que le phénomène de potentialisation implique forcément l'action éventuelle anti-insulinasique spécifique des sulfamides, on peut se le demander?

#### 6. Action des sulfonamides hypoglycémiantes sur les tissus périphériques

Il a été clamé à juste titre que les sulfamides hypoglycémiantes n'agissent pas comme l'insuline, que ce ne sont pas des "insulin-like" substances; autrement dit, qu'il ne s'agit pas de succédanés de l'insuline (ne facilitent pas par eux-mêmes la pénétration du glucose, son utilisation ou son stockage par certains tissus périphériques).

Tout ceci est bien en accord avec la conception qu'il s'agit d'agents stimulant la sécrétion ou l'élaboration de l'insuline en agissant sur les cellules bêta des îlots de Langerhans.

Bien des arguments sont en faveur de cette façon de penser:

— En effet, "in vitro" et en l'absence d'insuline, les sulfamidés n'augmentent pas l'utilisation du glucose par le muscle (51). En l'absence d'insuline ils n'augmentent pas l'utilisation du glucose ou la pénétration du galactose dans les tissus, chez le Lapin ou le Chien éviscérés (c'est-à-dire privés, entre autres organes, de pancréas). Utilisés seuls, ils n'abaissent pas la glycémie chez les animaux ou l'Homme complètement dépancrétés. Ils n'élèvent pas le quotient respiratoire du chien totalement dépancrété, si celui-ci ne reçoit pas d'insuline [Loubatières, 1946 (56)]. En l'absence de pancréas endocrine ou d'insuline les sulfamidés hypoglycémiantes sont incapables d'accumuler "in vivo" du glycogène dans le muscle [A. Loubatières et coll., 1958 (78)]. Par contre chez le chien normal soumis à une période préalable d'inanition, les sulfamides accumulent le glycogène non seulement dans le foie mais aussi presque constamment, bien qu'à un moindre degré dans le muscle strié [A. Loubatières, Bouyard et Sassine (78)].

Madison et Unger (82 bis) viennent de montrer que le comportement des différences glycémiques artério-veineuses périphériques est identique après injection d'insuline (dépourvue de glucagon) ou de sulfonamide.

Il n'est pas impossible cependant que les sulfamides hypoglycémiantes modifient "in vitro" les métabolismes lipidique ou protidique de certains tissus isolés. Mais pour que ces mécanismes soient admis comme intervenant dans l'action hypoglycémiant, il faudrait démontrer en outre que ces actions éventuelles ne sont pas exercées aux mêmes concentrations par les arylsulfonamides de structure chimique voisine mais non hypoglycémiantes "in vivo". Or jusqu'ici rien de cet ordre a été nettement démontré. La démonstration de ce fait est cependant importante.

Dès lors, on doit admettre, jusqu'à plus ample informé, que ces substances n'agissent que si dans l'organisme il existe présente et fonctionnellement active ou activable une certaine quantité de pancréas endocrine sain (cellules bêta des îlots de Langerhans), et, de ce fait, une certaine quantité d'insuline en circulation ou pouvant être mise en circulation.

\*  
\* \*

Au point actuel de notre exposé on peut donc conclure que les sulfamides hypoglycémiantes exercent leur action dépressive sur le taux du sucre sanguin en agissant essentiellement et directement sur les cellules bêta insulino-sécrétrices des îlots de Langerhans pour les stimuler et libérer à partir de ces formations cellulaires une certaine quantité d'insuline endogène. Lorsque l'administration de produit est entretenue la sécrétion d'insuline est continue.

Cette insuline se déverse dans le sang de la veine porte et en conséquence agit directement sur les cellules du foie pour y déposer du glycogène. Une certaine quantité de cette insuline peut parvenir à atteindre la circulation générale où son influence se traduit dans certaines conditions expérimentales par l'accumulation du glycogène dans le muscle.

Les fortes doses de sulfamides augmentent et renforcent les effets de l'insuline exogène et probablement ceux de l'insuline endogène. Cette action potentialisatrice dépend peut-être, mais seulement en partie, de l'effet anti-insulinasique que ces substances peuvent exercer.

L'administration prolongée de sulfonamide hypoglycémiant peut déterminer la formation de nouveaux îlots de Langerhans et de nouvelles cellules bêta insulaires fonctionnellement actives.

Les sulfonamides hypoglycémiantes modifient chez l'animal le métabolisme de la cellule hépatique et musculaire. Ces actions paraissent conditionnées par la présence du pancréas endocrine ou d'insuline. "In vitro" et à de fortes concentrations de substance active, des modifications partielles de certaines réactions enzymatiques ont été observées. On n'a pas établi qu'elles sont spécifiques des sulfonamides hypoglycémiantes.

L'action glycogénoformatrice que les sulfamides exercent sur le foie et le muscle de l'animal normal semble être la conséquence de la libération d'insuline endogène à partir du pancréas. Elle ne se manifeste pas chez l'animal totalement dépancréaté. Cette action répare cependant chez l'animal privé de pancréas si à l'action des sulfamides s'ajoute celle de l'insuline exogène injectée.

Il n'est pas exclu que les sulfamides hypoglycémiantes, de par leur action "facilitatrice" et "synergique" des effets propres de l'insuline, exercent en présence de faibles quantités de cette hormone des effets humoraux et cellulaires plus importants que ceux que l'on pourrait attendre de la quantité d'insuline actuellement présente dans un organisme, ou mise en circulation du fait de

l'action stimulatrice que les sulfonamides exercent sur les cellules bêta des îlots de Langerhans.

De toute manière il est assez curieux de trouver dans la même molécule chimique des propriétés insulino-sécrétrices, insulino-renforçatrices, insulo-régénératrices, et également inhibitrices (mais à très fortes concentrations) de réactions enzymatiques jouant un rôle dans la régulation de la glycémie et le métabolisme des glucides.

Il est non moins curieux, comme nous allons le voir maintenant, que toutes ces propriétés puissent s'exercer simultanément pour favoriser et faciliter d'une certaine manière la restauration partielle d'un système endocrine pancréatique insulino-sécréteur préalablement lésé par certains facteurs toxiques ou diabéto-gènes.

\*  
\* \*

#### B — ACTION ANTI-DIABÉTIQUE

L'effet hypoglycémiant des arylsulfonamides que nous venons de décrire, ne représente en effet que l'un des aspects de leur mécanisme d'action. Il n'est peut être pas le plus important, car ces substances possèdent en outre une *action anti-diabétique*.

Nous entendons par là que les sulfamides hypoglycémians permettent de réduire dans certaines circonstances expérimentales ce qui constitue généralement le réel substrat de l'état diabétique: l'insuffisance numérique et fonctionnelle des cellules bêta insulino-sécrétrices des îlots de Langerhans du pancréas. En effet, et jusqu'à plus ample informé, dans les diabètes expérimentaux comme "dans le diabète humain" si "tout ne commence pas par le pancréas, tout finit par le pancréas" [P. Mauriac <sup>(84)</sup>]. Les diabètes hypophysaire, tyroïdien, stéroïdien, ne deviennent permanents et établis que lorsque la lésion endocrine pancréatique est constituée; mais une telle constatation entraîne un corollaire et une conduite.

En effet, si la lésion pancréatique constitue le substrat le plus tardif et le dernier temps de la pathogénie et de l'évolution du diabète, il s'ensuit qu'il faut essayer d'agir sur elle, pour la réduire, la supprimer, et simultanément ou dans un second temps s'élever jusqu'à la cause, ou jusqu'aux causes originelles pour les contraindre à leur tour.

Or, les sulfamidés hypoglycémians nous ouvrent une voie solide dans le sens de la recherche d'une thérapeutique rationnelle et non pas seulement substitutive insulinique du diabète sucré.

Sur le plan expérimental, un fait d'importance considérable a été acquis dans notre laboratoire: c'est la *guérison possible du diabète sucré provoqué par l'alloxane*. Nous avons d'abord qualifié ce phénomène en 1946 d'*alloxano-résistance* <sup>(57)</sup> et en 1952 de *diabéto-résistance* pour bien exprimer son caractère plus général [A. Loubatières <sup>(58)</sup>].

##### 1. La diabéto-résistance spontanée et le rôle du pancréas

On sait que l'administration d'alloxane détermine chez divers animaux de laboratoire (Rat, Lapins, Chiens) un diabète sucré. Ce diabète a pour substrat



anatomique et fonctionnel la lésion plus ou moins profonde d'un nombre plus ou moins grand de cellules bêta des îlots de Langerhans. On conçoit que, plus la lésion est étendue, plus l'insuffisance insulinaire est grande, et plus le diabète sucré est intense.

Or, il ressort des expériences que, chez le Rat, le Lapin atteints de diabète post-alloxanique, les animaux dont le diabète est intense présentent un état général qui s'aggrave progressivement pour aboutir finalement à un état de dénutrition accusée, à l'acidose et à la mort.

Mais, d'autres animaux, pour des raisons mal connues, présentent un diabète de moyenne intensité, voire même léger, qui se maintient pendant un certain temps pour s'atténuer progressivement puis disparaître [A. Loubatières, 1946 (57)].

Ce fait expérimental "*spontané*" montre que, dans un organisme diabétique, les possibilités de guérison provoquée de quelque manière ne doivent pas être exclues. Or, ce "*spontané*" a un substrat auquel il faut revenir: ce sont les cellules bêta des îlots de Langerhans qui se reforment, se régénèrent et sécrètent à leur tour une quantité d'insuline qui, s'ajoutant à celle élaborée par les cellules bêta préexistantes et épargnées par l'alloxane, vient compenser le trouble de la régulation glycémique. Impressionnés depuis plus de dix ans par ces "guérisons spontanées", que nous avons attribuées à une certaine diabéto-résistance, nous nous sommes toujours donnés pour but de recherche de stimuler et de provoquer ce que l'organisme "*spontanément*" (disons, grâce à ses seuls moyens de défense) était capable de réaliser chez le Rat ou le Lapin diabétiques. Et, comme chez le Rat et le Lapin diabétiques, les guérisons "*spontanées*" ne sont pas rares, nous avons tenté de les provoquer et de les obtenir chez une espèce animale où il est rare de les constater, l'espèce Chien.

Ainsi, considérons-nous que l'analyse expérimentale du comportement de cet animal pourrait éventuellement nous servir de tremplin d'extrapolation à l'espèce humaine.

## 2. L'action "*anti-diabétique*" des sulfonamides dans le diabète méta-alloxanique

C'est dans ce but que, depuis plusieurs années, nous avons rendu des Chiens diabétiques par injection d'alloxane et ensuite, après avoir testé l'intensité de leur diabète, nous les avons traités par les sulfamidés hypoglycémiant, car nous savions depuis 1946 que l'administration chronique de sulfamidé détermine, chez l'animal normal, l'hyperplasie des îlots de Langerhans [Loubatières (56)], et s'avère capable d'atténuer l'intensité du diabète méta-alloxanique de moyenne intensité.

Comment se comporte donc le Chien atteint de diabète méta-alloxanique et traité par les sulfamidés? [Voir Loubatières et coll. (71, 63, 65, 76, 80)].

Si le diabète est grave, (figure 11), il évolue vers la dénutrition, l'acidose et la mort. Lorsque l'on examine le pancréas de ces animaux au cours de biopsies échelonnées dans le temps, on constate que les îlots de Langerhans étaient, avant sulfamidés, et sont demeurés, pendant et après traitement sulfamidé, profondément altérés. Les cellules bêta sont inexistantes, détruites et remplacées par du tissu conjonctif cicatriciel. Elles ont perdu toute activité fonctionnelle. Leur régénération est difficile, sinon impossible car leur souche d'origine en paraît incapable parce que profondément lésée sinon détruite. Elle est également rendue difficile en raison du taux élevé de la glycémie qui épuise et lèse au fur et à mesure de leur apparition les cellules bêta qui auraient tendance à se régénérer.

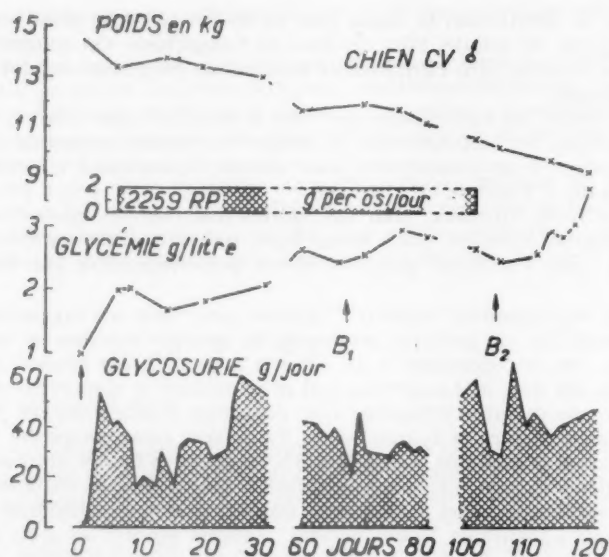


FIG. 11. — Diabète méta-alloxanique grave du Chien. Traitement à l'aide de 2259 RP (2 g "per os" par jour pendant 100 jours). Aggravation de symptômes diabétiques. Mort de l'animal en état d'acidose et de cachexie. En B: biopsies pancréatiques. (in C. R. Soc. Biol., 1957, 151, 2179).

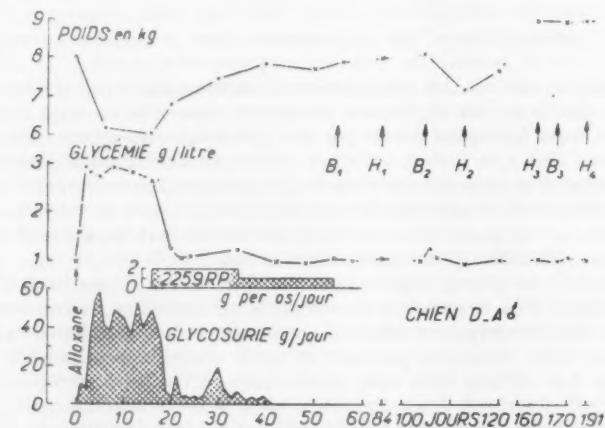


FIG. 12. — Guérison du diabète sucré méta-alloxanique du Chien par le sulfamidé 2259 RP (2 g "per os" par jour pendant 18 jours; puis 1 g "per os" par jour pendant 20 jours). En B: biopsies pancréatiques. En H: hyperglycémies provoquées. (in C. R. Soc. Biol., 1957, 151, 2179).

Dans ce cas, un traitement sulfamidé est incapable de modifier en quoi que ce soit l'état ou l'évolution du diabète car les sulfamides ne sont pas hypoglycémisants chez les animaux dont les cellules bêta sont profondément lésées. En admettant que les sulfamides possèdent par eux-mêmes une action régénératrice sur les îlots de Langerhans, ces derniers seront incapables de survivre à la lutte qu'ils devront soutenir contre une hyperglycémie élevée et permanente. Le cycle d'entretien du diabète est installé et les sulfamides ne pourront pas le rompre. Ils pourront même aggraver l'état de diabète sucré et précipiter l'évolution vers l'acidose en épuisant les rares cellules bêta persistantes.

Par contre, si l'intensité du diabète est moyenne, (figure 12), et si, après alloxanisation, il demeure encore dans le pancréas un certain nombre de cellules bêta respectées et fonctionnellement actives ou activables, ce qui se traduit par la possibilité de réduction nette de la glycémie au cours d'un jeûne prolongé (de 24 à 48 heures), par l'absence d'acidose, l'action du traitement sulfamidé est toute différente surtout si l'administration de sulfamide est précoce après l'alloxanisation. On constate rapidement que l'hyperglycémie de post-absorption digestive (quinze heures après le dernier repas) se réduit progressivement, les corps cétoniques présents dans l'urine disparaissent, la chute pondérale, conséquence de l'installation du diabète, est stoppée et l'animal gagne du poids. On peut ainsi, après quelques semaines de traitement sulfamidé arrêter celui-ci. Le gain de poids persiste, il progresse jusqu'à atteindre le poids initial et souvent le dépasser. C'est ainsi que certains de nos animaux sont restés "guéris" de leur diabète sucré pendant plus de 18 mois. Ils n'ont reçu aucun traitement après suspension du sulfamide. Leur régime a été identique d'un bout à l'autre de l'expérience; il a été suffisant puisqu'il a permis l'embonpoint.

Est-ce une guérison définitive? Le diabète provoqué par l'alloxane n'a-t-il pas laissé de traces et de séquelles?

Si l'on se réfère au taux de la glycémie à jeun, en phase de post-absorption digestive, on pourrait répondre par la négative car la glycémie est normale, et, en période d'absorption digestive d'un régime constant et équilibré, on peut affirmer que les possibilités de régulation glycémique sont telles que l'animal n'est pas du tout glycosurique. Le traitement sulfamidé a donc fait gagner quelque chose à cet organisme anciennement diabétique sur le plan du métabolisme, et ce quelque chose qui est acquis, l'organisme le conserve pendant très longtemps, sans que l'acquit paraisse diminuer sensiblement, si certaines conditions alimentaires sont respectées.

Que s'est-il donc passé? Le substrat de ce phénomène peut-il être décelé? Voici ce que montre l'expérience:

### 3. Les causes de la "guérison" du diabète méta-alloxanique et les fondements expérimentaux de son interprétation.

Si, à ces animaux "guéris" de leur diabète sucré post-alloxanique grâce au traitement sulfamidé, l'on extirpe le pancréas, le diabète apparaît aussitôt avec toute son intensité [Loubatières, Bouyard et Fruteau De Lacos, 1955 (71)]. Le pancréas était donc indispensable au maintien de l'équilibre glycémique restauré. Ceci démontre que cet équilibre n'était pas dû à une lésion hépatique, rénale, hypophysaire, surrénale, thyroïdienne, cellulaire ubiquitaire ou à une inhibition enzymatique ubiquitaire irréversible, car alors, après extirpation du pancréas, le diabète n'aurait pas dû reparaitre avec ses caractères habituels d'intensité et de rapidité d'installation.

Que s'est-il donc passé dans le pancréas?

Un phénomène auquel il fallait s'attendre. Sous l'action des sulfamidés hypoglycémisants, il s'est produit un remaniement tissulaire et cellulaire intra-pancréatique. De nouveaux îlots et de nouvelles cellules bêta sont nés aux dépens des cellules centro-acineuses et des canalicules excréteurs, créant de ce fait de nouvelles sources d'insuline. (Voir figure 13). Ce supplément d'insuline a été suffisant, à un moment donné, pour rétablir une régulation glycémique satisfaisante soit en phase de post-absorption digestive soit en cours de digestion d'un repas mixte équilibré. Ces animaux "guéris" ou "restaurés" ne sont plus diabétiques au sens vrai du terme.

Le phénomène de balancement exo-endocrine s'est manifesté dans le sens correctif du trouble endocrine pancréatique. Il est l'illustration de l'une des "phases" de la théorie de Laguesse, à savoir la possibilité de transformation d'éléments cellulaires de la glande à sécrétion externe du pancréas en éléments cellulaires endocrines.

Le fait n'est pas seulement apparent sur le plan histologique et qui pourrait être discuté sur le plan fonctionnel, mais il est étayé sur le plan de la régulation glycémique qui se trouve améliorée. Comment ne pas admettre que les éléments cellulaires bêta néoformés ne constituent pas des sources nouvelles d'insuline?

Cependant toutes traces de l'état diabétique antérieur ne sont pas disparues. On peut en effet retrouver, dans certaines conditions expérimentales, le "souvenir" fonctionnel (séquelles fonctionnelles) de l'état pathologique antérieur.

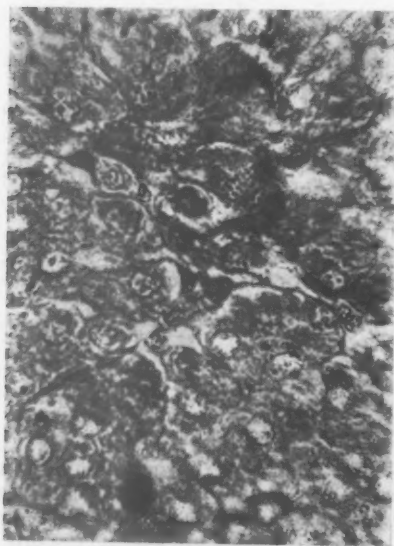


FIG. 13. — a) Îlot de Langerhans de chien présentant un diabète méta-alloxanique. Noter la quasi-disparition des cellules beta, la persistance des cellules alpha, la présence de tissu cicatriciel.



FIG. 13. — Îlot de Langerhans néoformé constitué par des cellules bêta jeunes, présent dans le pancréas d'un chien atteint de diabète méta-alloxanique guéri à la suite de l'administration de 2259 RP.

Si l'on effectue, chez ces animaux "guéris", des épreuves d'hyperglycémie provoquée, on découvre au début de la guérison, que ces courbes sont de type pré-diabétique. Cet état de pré-diabète peut se réduire dans le temps et les courbes d'hyperglycémie provoquée deviennent de moins en moins hautes, de même que l'on peut constater, après la phase d'hyperglycémie, une vague d'hypoglycémie qui montre que l'organisme se défend bien contre l'apport glucidique; ce phénomène est surtout apparent si le poids de l'animal n'a pas tendance à s'accroître. (Voir figure 14). Autrement dit, l'état dit de "pré-diabète recouvré" est tout de même relativement solide. Un écart important de régime, et accidentel, pourrait peut-être le forcer d'une manière fugace, mais les choses sont encore à mêmes de rentrer dans l'ordre et de s'y maintenir. Il ressort de nos expériences que le sulfonamide 2259 RP est le plus satisfaisant sur le plan expérimental pour obtenir le plus rapidement, à moindres doses, et de la manière la plus durable cet état de "guérison potentielle". [Loubatières et coll., 1958 (76, 80)].

Cependant, chez certains animaux qui avaient été rendus diabétiques à la suite de l'injection d'alloxane et que les sulfamidés avaient guéris, nous avons constaté qu'un régime excessif joint à des possibilités anaboliques restaurées et accrues comme cela se produit dans tout état de diabète latent avait provoqué un accroissement de poids considérable avec embonpoint. Conséquence: cinq à six mois après la guérison et la suspension de tout traitement sulfamidé, une nette hyperglycémie est réapparue avec légère glycosurie.

Ce fait est important pour la conduite du traitement sulfamidé et pour comprendre à quelles conditions on peut escompter le maintien du bénéfice acquis sur le plan de la régulation glycémique. Si l'on veut ménager l'appareil pancréatique, il faut éviter tout accroissement pondéral excessif. On y parvient en surveillant

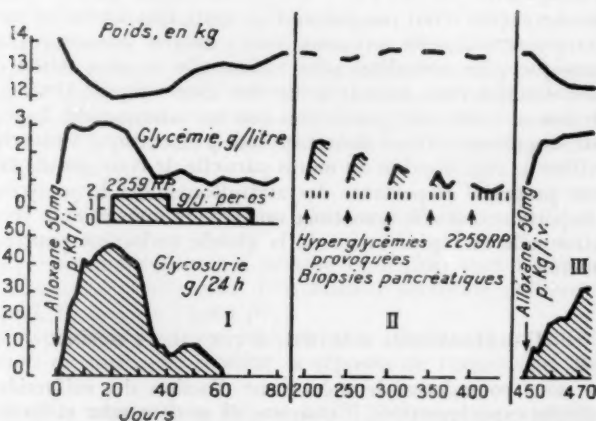


FIG. 14. — Schéma récapitulatif de nos expériences chroniques. La première partie représente la phase d'installation du diabète post-alloxanique et la période de traitement par le 2259 RP. La deuxième partie montre l'évolution progressive des courbes d'hyperglycémie. Les graduations indiquées sous les courbes d'hyperglycémie provoquée représentent des heures. La troisième partie montre la réinstallation du diabète après une seconde injection d'alloxane. (in J. Physiologie, 1958, 50, 383).

attentivement le régime alimentaire des animaux d'expérience. Cette conclusion reste vraie pour l'application humaine.

Les plus récentes expériences effectuées dans notre laboratoire démontrent que le nouvel "équilibre glycémique" restauré par les sulfamides chez les animaux préalablement rendus diabétiques par l'administration d'alloxane a bien pour substrat la régénération des cellules bêta-insulaires fonctionnellement normales.

Divers arguments plaident en faveur de cette conclusion:

En effet, ces cellules sont parfaitement sensibles aux mécanismes régulateurs normaux de la régulation glycémique car à jeun la glycémie des animaux "guéris" est normale (0.90 à 1 g de glucose par litre). Ceci montre que les cellules néoformées ne sont pas des cellules folles fonctionnant anarchiquement, mais qu'elles obéissent aux stimuli délicats et normaux de la régulation glycémique.

De plus ces nouvelles cellules sont stimulables par les sulfamides hypoglycémiantes comme les cellules normales. L'administration de 2259 RP déclenche en trois heures chez ces animaux un abaissement glycémique de 20 à 30 pour 100 environ.

Enfin, ces nouvelles cellules bêta sont sensibles à l'alloxane et peuvent être détruites par cette dernière substance au même titre que les cellules bêta initiales "de constitution". Dans ce cas l'animal préalablement atteint de diabète métabolique, puis "guéri" par les sulfamides, redevient diabétique par l'administration seconde d'alloxane. C'est ce qu'ont montré nos récentes expériences [A. Loubatières, P. Bouyard, A. Sassine et Fruteau De Lacos, 1958 (76, 80)].

Tel est le point actuel des recherches et du contrôle des hypothèses.

Le mécanisme par lequel les sulfamides hypoglycémiantes dépriment le taux du sucre sanguin proposé par nous-même dès 1944 est actuellement admis et généralement accepté.

Mais les chercheurs n'ont pas encore fixé toute leur attention sur la seconde action de ces substances, celle qui peut nous conduire beaucoup plus loin vers une thérapeutique plus complète, plus rationnelle et plus solide du diabète: l'action anti-diabétique dont nous poursuivons l'étude depuis 1946.

Cette action se réfère aux possibilités que les sulfonamides hypoglycémiantes donnent à un organisme animal dont l'atteinte pancréatique endocrine n'est pas totale de faciliter la régénération au moins partielle de cette glande endocrine.

C'est une propriété importante des arylsulfonamides hypoglycémiantes. Elle est surtout importante car elle nous trace une voie et nous oriente vers une thérapeutique rationnelle et régénératrice de la glande endocrine pancréatique dans le diabète sucré.

## II — MÉCANISME D'ACTION. ÉTUDE CHEZ L'HOMME

Puisque nous connaissons le mécanisme d'action des sulfamides, tel qu'il ressort des études expérimentales, il convient de se demander si les faits observés chez l'animal peuvent être constatés chez l'homme normal ou diabétique.

Il est nécessaire également de s'interroger pour savoir si les interprétations issues des études expérimentales sont applicables aux constatations cliniques.



## A — ACTION HYPOGLYCEMIANTE

## 1. Rôle du pancréas

Il est admis que l'action hypoglycémiant des arylsulfonamides se manifeste nettement chez l'homme normal ayant reçu son dernier repas quelques heures avant l'administration de ces médicaments. Cette action hypoglycémiant est plus accusée chez les sujets à jeun, ou soumis à un jeûne relatif, du fait de troubles pathologiques ou de circonstances alimentaires comme cela s'est produit initialement et accidentellement en 1942 chez les typhiques soignés à l'aide de l'un de ces sulfamides, le 2254 RP (para-aminobenzène sulfamido-isopropyl-thiodiazol), pour leur maladie infectieuse [Janbon et ses collaborateurs (<sup>46</sup>, <sup>47</sup>)].

Lorsqu'elle est importante, et surtout lorsqu'elle se prolonge pendant plusieurs heures l'hypoglycémie peut déterminer des troubles nerveux graves voire même mortels [Janbon (<sup>46</sup>, <sup>47</sup>)]. Pour les combattre l'injection ou l'administration orale de glucose sont nécessaires. Nous avons montré dès 1942 chez le chien que ces accidents nerveux dus aux sulfamides sont comparables à ceux provoqués par des doses excessives d'insuline protamine-zinc [Loubatières et coll., 1942 (<sup>82</sup>, <sup>56</sup>)]. Les constatations cliniques n'ont fait que renforcer cette analogie.

Chez l'homme normal modérément alimenté, ces manifestations hypoglycémiques graves sont rares; mais elles se produisent quelquefois, surtout en début du traitement sulfamidé et lorsque des doses importantes de sulfamidés sont d'emblée utilisées.

Chez l'homme totalement dépancréaté, l'action hypoglycémiant des sulfamides ne se manifeste pas; Goetz, Gilbertsen et Josephson (<sup>34</sup>); Ogryzlo et Harrison (<sup>92</sup>); Fajans, Louis, Seltzer, Johnson, Gittler, Hennes, Wajchenberg, Ackerman et Coon (<sup>27</sup>); Cox, Henley et Fergus (<sup>19</sup>); Craig et Miller (<sup>20</sup>); Steigerwald H., Pfeiffer E. F., K. Schoffling et H. Ditschuneit, 1957 (<sup>101</sup>). Cependant l'hypoglycémie est manifeste si la pancréatectomie est subtotale [Craig et Miller (<sup>20</sup>)].

Il n'est plus à démontrer que l'action hypoglycémiant des arylsulfonamides hypoglycémiant (2254 RP, 2259 RP, BZ 55, D 860), se manifeste chez les sujets diabétiques mais à certaines conditions et seulement chez certains d'entre eux. [Franke et Fuchs (<sup>30</sup>); Bertram, Benfeldt et Otto (<sup>8</sup>); Loubatières et coll. (<sup>73</sup>, <sup>81</sup>). Stötter et coll., in (viii)].

## 2. Rôle des autres glandes endocrines

L'hypoglycémie post-sulfamidée persiste également chez l'homme hypophysectomisé et atteint en conséquence d'insuffisance surrénale et thyroïdienne [Re-nold, Winegrad, Froesch et Thorn (<sup>98</sup>)].

L'action hypoglycémiant est évidente chez l'homme surrénalectomisé mais l'administration de corticoïde modifie la réponse de l'organisme [Bergental et coll. (<sup>6</sup>)].

Les sulfamides sont suivant les cas actifs [Stötter et Creutzfeldt (<sup>102</sup>); Bergental D. M., Lubs H. A., Hallmann L. F. et Schrick J. A. (<sup>6</sup>)] ou inactifs [Moorhouse J. A. et Kark R. M. (<sup>91</sup>); Miller M. et Craig J. W. (<sup>85</sup>)] dans le diabète stéroïdien. Il est très probable que ces réponses différentes tiennent aux parts respectives jouées dans la constitution de l'état diabétique global, de la composante pancréatique et des facteurs diabéto-gènes extrapancréatiques. Le fait que dans un cas de maladie de Cushing avec diabète l'extirpation de la tu-



meur surrénale ait accru considérablement l'efficacité du D 860 est assez significative à cet égard [Miller et Craig <sup>(85)</sup>].

—En phase d'induction de l'acromégalie, c'est-à-dire au moment où l'hyperfonctionnement hypophysaire est manifeste, l'activité des sulfonamides hypoglycémians est réduite ou nulle sur le diabète. De fortes doses d'insuline sont alors nécessaires pour le contraindre. Par contre lorsque l'acromégalie est stabilisée et l'hyperfonctionnement hypophysaire relativement réduit de faibles doses d'insuline sont suffisantes pour maîtriser le diabète; les sulfonamides deviennent actifs et l'insuline elle-même peut être supprimée (observation de notre groupe de recherches). Cette interprétation correspond sensiblement à celle de Bergenstall et coll. [Bergenstall D. M., H. A. Lubs, L. F. Hallman et J. A. Schricker <sup>(6)</sup>].

Les sulfamides hypoglycémians sont actifs dans l'hyperthyroïdie [Bergensstall et coll. <sup>(6)</sup>]. On sait cependant qu'ils dépriment temporairement le fonctionnement thyroïdien [Brown et Salomon <sup>(14)</sup>; Gavack, Seegers, Haar et Erk <sup>(32)</sup>].

On sait que ces substances n'inhibent chez l'homme ni les effets hyperglycémians de l'adrénaline, ni ceux du glucagon [Moorhouse et Kark <sup>(91)</sup>; Miller et Craig <sup>(85)</sup>; Volk, Goldner, Weisenfeld et Lazarus <sup>(108)</sup>; Cox, Henley et Ferguson <sup>(19)</sup>].

Il semble admis que les sulfonamides hypoglycémians sont actifs dans certaines cirrhoses du foie [Creutzfeldt et Kuhn H. A., in <sup>(23)</sup>]; nous confirmons cette conclusion.

### 3. Rôle plus particulier du pancréas endocrine

Par contre le fait généralement admis qu'ils sont inactifs dans l'hémochromatose (diabète bronzé) [Jacobi J. et Kammrath M., <sup>(48)</sup>; Miller et Craig <sup>(85)</sup>; Steigerwald H., Pfeiffer E. F., Schoffling K. et Ditschuneit <sup>(101)</sup>; Creutzfeldt et Schlaginweit <sup>(23)</sup>] et que nous confirmons, plaide puissamment en faveur de l'action endo-pancréatique bêta cellulaire des sulfamides. Comme le remarque Creutzfeldt, ce fait est également en faveur de l'ancienne conception suivant laquelle le diabète bronzé est d'origine pancréatique et dû à une production déficiente d'insuline dont le dépôt d'hémossiderine dans les cellules bêta serait responsable. Par contre il convient de remarquer que d'après les constatations de Hartroff W. St. <sup>(37)</sup>; et de Creutzfeldt <sup>(21)</sup>, les cellules alpha ne contiennent pas de pigment ferreux dans l'hémochromatose.

Diverses constatations anatomo-pathologiques plaident également en faveur de l'action des sulfamides sur le pancréas endocrine. Lorsque l'examen nécropsique a pu être pratiqué, le pancréas des sujets diabétiques traités préalablement par les sulfamides a présenté de la macronésie et de la polynésie des îlots de Langerhans [Uhry <sup>(104)</sup>]. Les documents présentés par Gepts à Düsseldorf <sup>(33 bis)</sup> plaident en faveur de la thèse que chez l'homme les sulfonamides pourraient stimuler la régénération ou la néoformation insulaire.

### 4. Rôle du foie

Les sulfamides hypoglycémians semblent conserver leur activité chez les cirrhotiques [Creutzfeldt et Kuhn, in <sup>(23)</sup>].

Les effets éventuels des arylsulfonamides sur le fonctionnement hépatique des diabétiques ont été étudiés par de nombreux auteurs, et en particulier par A. Marble et R. Camerini Davalos <sup>(83)</sup>. Il ressort de ces études réalisées à l'aide

des tests cliniques habituels que certains de ces tests sont modifiés tandis que d'autres le sont peu ou pas [Zeffren et Sherry (<sup>116</sup>)]. Bien souvent après de modifications temporaires les choses rentrent dans l'ordre. Toutefois, une réserve s'impose, car nous ne savons pas ce qui peut se produire lors de l'administration très prolongée et continue de ces substances au-delà de ce qui constitue la durée des essais cliniques actuels (3 ans environ). L'interprétation des résultats est rendue difficile d'une part parce que la signification réelle de ces tests est discutée, d'autre part parce que chez les diabétiques non traités par les sulfamides le fonctionnement hépatique et ses tests se trouvent modifiés du fait de l'affection diabétique elle-même.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée a été utilisée pour estimer les variations de la tolérance aux glucides chez les diabétiques sous l'effet des sulfamides. Des résultats discordants ont été obtenus. Ils s'expliquent par des différences de conditions expérimentales et par la réponse différente des sujets après administration de ces substances. Pour les uns la tolérance aux glucides augmente rapidement; pour d'autres cette tolérance s'accroît au bout de plusieurs semaines [Heineman, Cohn, Weinstein et Levine (<sup>39</sup>)].

#### 5. Action potentialisatrice des effets de l'insuline

L'action potentialisatrice que les sulfamides exercent sur l'action propre de l'insuline exogène s'observe chez l'homme diabétique [Franke et Fuchs (<sup>30</sup>); Bertram, Bendfeldt et Otto (<sup>8</sup>); Loubatières, Bouyard et Fruteau De Laclos (<sup>73, 81</sup>); Loubatières (<sup>69</sup>)]. Il est certain que le phénomène n'est pas constant, mais il est indiscutable.

La réponse peut dépendre du type de diabète étudié, de la manière dont les sulfamidés et l'insuline sont utilisés; des doses respectives de ces deux produits; cette réponse peut dépendre également du régime institué.

Il est impressionnant, d'autre part, de constater que l'administration de sulfamide fait cesser dans certains cas l'insulino-résistance ou la réduit considérablement [Azerad (<sup>5</sup>); Constam (<sup>18</sup>); Miller et Craig (<sup>85</sup>); W. Creutzfeldt et St. Schlaginweit (<sup>23</sup>)].

Les choses se passent alors comme si l'insuline exogène injectée ou même l'insuline endogène d'abord inactivées se trouvaient activées ou potentialisées dans leurs effets par le médicament; ou bien comme si les effecteurs normaux de l'insuline (cellules, enzymes) provisoirement inhibés sous l'effet de quelque mécanisme, se trouvaient, sous l'influence des sulfamidés, libérés des influences inhibitrices qui les paralysaient; à moins d'admettre que le sulfamide pourrait agir en libérant l'insuline circulante ou fixée dans les tissus à partir d'un complexe qui la retiendrait.

\*  
\* \*

#### B — PARALLELE ENTRE LES EFFETS DES ARYSULFONAMIDES HYPOGLYCEMIANTS ET CEUX DE L'INSULINE

En admettant que les faits constatés chez l'homme correspondent à ceux que l'on a observés chez l'animal, lors de l'analyse du mécanisme d'action des sulfamidés hypoglycémiant, il convient de répondre maintenant à certaines questions qui se posent, à certaines réserves, ou à certaines critiques qui ont été faites

au sujet de l'utilisation de ces substances dans le traitement du diabète sucré.

### 1. Sulfamidés hypoglycémiants et action physiologique

Il a été clamé que les sulfamidés hypoglycémiants ne sont pas des agents directement physiologiques au même titre que l'insuline. C'est une vérité qui n'a pas besoin d'être exprimée. Les sulfamidés hypoglycémiants ne sont pas des constituants normaux de l'organisme; ils ont nullement la structure chimique de l'insuline, mais ils stimulent la sécrétion d'insuline endogène ou l'élaboration d'insuline à partir des cellules bêta des îlots de Langerhans. Leur action aboutit donc finalement au passage dans le sang efférent du pancréas (et se rendant par le système de la veine porte au foie) d'une certaine quantité d'insuline endogène qui va agir, en tant qu'hormone physiologique, par sa voie d'action normale physiologique sur le foie. C'est ce qui résulte, entre autres preuves, des récentes expériences effectuées chez l'homme par Jacobs, Reichard, Goodman, Friedman et Weinhouse<sup>(97 bis)</sup> en utilisant le C 14 —glucose et en comparant les effets de l'insuline injectée à ceux de la tolbutamide.

Si l'administration de sulfonamide est entretenue, l'hypersécrétion d'insuline est continue ce qui est certainement bénéfique au métabolisme. De plus on sait que l'insuline administrée par la veine porte est considérablement plus active sur le foie et le métabolisme, que l'insuline administrée par voie circulatoire périphérique. Si l'on ajoute que les sulfamidés peuvent potentialiser l'action de l'insuline endogène (fait que nous avons mis récemment en évidence [Loubatières et coll. <sup>(79)</sup>]), on découvre immédiatement l'intérêt métabolique du mécanisme d'action de ces substances.

Il est possible que la quantité d'insuline libérée dans le système vasculaire efférent du pancréas sous l'effet des sulfamidés ne soit pas très importante, mais il n'est pas nécessaire qu'une grande quantité d'insuline soit sécrétée pour *maintenir* la glycémie à la normale lorsque celle-ci s'y trouve déjà. Il en faut davantage pour la *ramener à la normale* lorsqu'un sujet est en hyperglycémie depuis longtemps. C'est pour cela, qu'en début de traitement, des doses importantes de sulfamidé sont nécessaires (dose de déclenchement ou d'induction) et que ces doses de début sont très supérieures aux doses suffisantes pour maintenir les effets (doses d'entretien). C'est pour cela également que l'épuisement des cellules bêta insulaires ne se produit pas lorsque les sulfamides sont judicieusement utilisés aux doses convenables dans les indication adéquates.

On a fait remarquer qu'en cours de traitement sulfamidé et à la suite d'une absorption glucosée massive, les mécanismes régulateurs peuvent être débordés. Pourquoi ne le seraient-ils pas? C'est vrai pour certains patients, ce n'est pas vrai pour tous. La courbe pré-diabétique ou diabétique qui peut apparaître à la suite de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée signifie que les malades diabétiques, bien qu'équilibrés par les sulfamidés, sont des diabétiques à l'état potentiel. N'est-ce pas le même phénomène qui se produit chez les patients sous traitement insulinaire même bien équilibré et que l'on soumet brutalement à une absorption alimentaire massive?

C'est la raison pour laquelle le traitement sulfamidé n'exclut pas le régime contrôlé. Ce dernier est nécessaire au maintien de l'équilibre et il s'impose. De même, l'équilibre psychique est nécessaire car une décharge d'adrénaline d'origine émotionnelle peut compromettre l'équilibre métabolique. Ces deux phénomènes (crise glycosurique alimentaire, crise glycosurique d'origine émotionnelle)

démontrent que, sous l'effet des sulfamidés, les processus hyperglycémiant et éventuellement diabétogènes sont, chez le sujet répondant aux sulfamidés, non pas supprimés (ce qui serait le signe d'une intoxication ou d'un blocage des processus enzymatiques normaux) mais *contenus*. Ils sont contenus par la sécrétion insulinaire endogène dans les conditions d'alimentation réglée, dans les conditions d'équilibre psychique, et non dans des conditions de stress brutal excessif.

Certes, il est des stress que le malade ou le médecin ne peuvent pas prévoir, tels ceux d'origine émotive ou pathologique. Mais il en est d'autres que l'on peut prévenir ou "tamponner" pour en atténuer les conséquences "déséquilibrantes" pour le métabolisme glucidique tels les ingestions alimentaires occasionnelles excessives. On le peut même sous traitement d'entretien sulfamidé en injectant au diabétique avant le repas que l'on peut prévoir trop abondant une faible dose coadjuvante d'insuline qui permettra de le tolérer sans conséquences.

## 2. Sulfamides hypoglycémiantes, cétose et coma acidosique

On s'est demandé pourquoi les sulfamidés n'étaient pas actifs sur la crise d'acidose grave et surtout sur le coma acidosique. S'ils agissaient comme l'insuline, ils réduiraient et supprimeraient la crise d'acidose. Le raisonnement paraît pertinent. Mais c'est justement parce qu'ils n'agissent pas comme l'insuline qu'ils ne réduisent pas la crise d'acidose. S'ils possédaient par eux-mêmes le même mécanisme d'action que l'insuline, il devrait suffire d'augmenter la dose de sulfamide pour obtenir une action d'autant plus intense sur le taux du sucre sanguin.

En réalité il n'en est pas ainsi; l'action du sulfamide sur la glycémie si elle est proportionnelle à la dose administrée dans une certaine mesure, est surtout limitée par les capacités insulino-sécrétrices et les réserves en insuline du pancréas.

Nous disons et nous répétons que les sulfamidés stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas. Mais qu'est-ce qu'un diabétique en acidose, sinon un sujet dont l'appareil pancréatique bêta-insulaire est sidéré ou sécrète si peu d'insuline qu'il est incapable de s'opposer à la décompensation métabolique. La preuve en est qu'avec de l'insuline exogène injectée à fortes doses on arrive à compenser le trouble. Comment veut-on que les sulfamidés puissent agir lorsque l'appareil bêta-insulaire est détruit ou fonctionnellement exclu? Ils peuvent cependant, dans quelques cas d'insulino-résistance, permettre la réduction des doses d'insuline exogène administrée ou débloquent la résistance. Que se passe-t-il alors? Le processus qui inactivait l'insuline a-t-il été inhibé par le sulfamide? L'agent protéolytique ou non qui détruisait l'insuline a-t-il été fonctionnellement exclu? S'agit-il d'une action anti-insulinique s'exerçant sur une insulinasé spécifique ou sur un complexe diastasique dont l'action est de type insulinasique? Quoiqu'il en soit il s'agit d'un phénomène important, bénéficiaire au diabétique et qu'il convient dans nos recherches d'étudier d'une manière particulièrement approfondie.

Considérons au contraire un diabétique tolérant relativement bien son diabète sucré, mais présentant dans ses humeurs et en particulier dans ses urines, en l'absence de traitement insulinaire exogène, une petite quantité de corps cétoniques (cétose) sans présenter une véritable crise d'acidose.

On peut interpréter ce comportement métabolique en disant que la décompensation diabétique est légère parce que le pancréas de ce sujet est capable de libérer une certaine quantité d'insuline. Certes, il n'en sécrète pas assez pour des

raisons qui sont à l'étude, ce que l'on peut traduire en disant qu'il présente une certaine  *paresse des processus insulino-sécréteurs*. Administrez correctement les sulfamidés et vous assisterez à l'abaissement progressif de la glycémie et à la disparition des corps cétoniques dans l'urine. N'y a-t-il pas lieu de penser que ces corps cétoniques ont été métabolisés par l'insuline endogène sécrétée au moins au même titre qu'ils l'auraient été par l'insuline exogène?

### 3. Répartition des diabétiques en fonction de leur réponse aux sulfamides

Un argument important en faveur de l'action des sulfamidés sur l'appareil bêta-insulaire du pancréas et sur la sécrétion d'insuline est donné par la répartition des cas de diabète répondant aux sulfamidés en fonction de la teneur actuelle du pancréas en insuline des malades.

Comme l'ont observé les premiers les auteurs allemands Franke et Fuchs <sup>(30)</sup>, Bertram et coll. <sup>(8)</sup>, sans en interpréter semble-t-il correctement le mécanisme alors que nous l'avons élucidé les premiers [Loubatières, Bouyard et Fruteau De Laclos <sup>(73, 81)</sup>; Boulet, Loubatières, Mirouze, Fruteau De Laclos et Bouyard <sup>(10)</sup>; Boulet, Loubatières et Mirouze <sup>(9)</sup>], il apparaît clairement aujourd'hui, qu'en ce qui concerne la réponse favorable ou non des diabétiques aux sulfamidés, les malades se divisent en deux grands groupes essentiels: les diabétiques jeunes, qui sont en général réfractaires aux sulfamides; les diabétiques âgés, qui sont en général sensibles aux sulfamides.

Comment interpréter cette répartition?

*Le premier groupe* comprend des sujets chez lesquels le diabète s'est déclaré pendant la période de croissance (de 0 à 25 ans) "growth-onset diabetes". Ce sont en général des diabètes graves avec dénutrition et amaigrissement. Dans le pancréas de ces sujets on ne trouve pratiquement pas d'insuline ou seulement les 10 p. 100 de la teneur normale; l'examen histologique des coupes de tissu pancréatique montre que les cellules bêta des îlots de Langerhans sont profondément lésées. Après ingestion de glucose qui cependant devrait déclencher l'insulinosécrétion, le sang des malades ne renferme pas d'insuline décelable estimée par la mesure de "l'activité insulinique" du plasma [Bornstein et Lawrence <sup>(12)</sup>]. Chez ces sujets réfractaires aux sulfamidés, Vallance-owen n'a pas pu déceler après administration de sulfonamide, d'insuline dans le plasma (communication personnelle). Ce sont des déficients *fonciers* en appareil insulaire et en insuline.

Chez ces sujets, le traitement *par l'insuline exogène* est obligatoire et les sulfamidés sont incapables de le remplacer. Chez ces malades, le traitement sulfamidé est inefficace, voire même, dans certains cas, peut aggraver le diabète sucré, (Fig. 15.) Cette aggravation est due au fait que les sulfamidés viennent surmener et épuiser les quelques cellules bêta-insulaires qui persistent. C'est chez eux qu'ont été décrites des crises d'acidose survenues à la suite de la substitution brutale et intempestive des sulfamidés à l'insuline. *C'est un fait et une éventualité que l'on doit souligner.*

*Groupe intermédiaire.* — Dans certains cas, *exceptionnels cependant*, les sulfamidés agissent, chez les sujets jeunes. Ceci arrive surtout chez les diabétiques récents, d'habitude bien portants, sans acidose vraie et tolérant encore relativement bien leur diabète sucré. Chez ces patients, les sulfamidés peuvent donner non seulement des résultats spectaculaires mais aussi des rémissions qui peuvent durer plusieurs mois. Ces malades se comportent d'une manière comparable aux malades du groupe suivant. Chez ces sujets, il persiste encore dans le pancréas

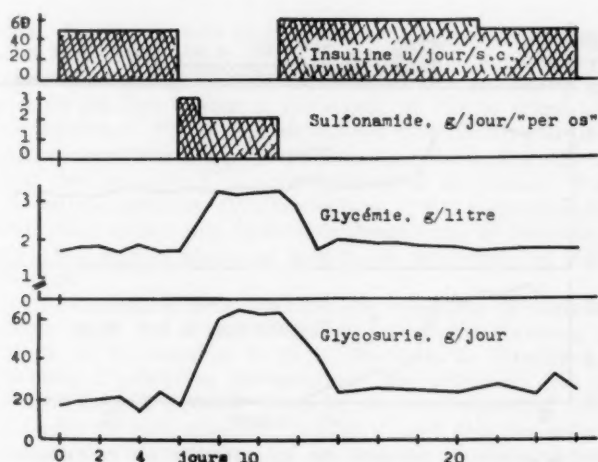


FIG. 15. — Effets du traitement sulfamidé chez un diabétique jeune présentant un diabète grave qui doit obligatoirement être traité par l'insuline. On voit que la substitution du sulfonamide à l'insuline est inefficace.

des flots de Langerhans fonctionnellement actifs; rien d'étonnant à ce que les sulfamides soient efficaces; bien plus le processus de néoformation insulaire doit jouer dans ces cas, c'est ce qui peut expliquer les "guérisons" ou rémissions durables qui peuvent persister pendant plusieurs mois après la suspension du traitement. Dans une certaine mesure, ces patients se comportent d'une manière assez comparable aux malades du groupe suivant.

Ce second groupe de malades est constitué par des patients chez lesquels le diabète sucré s'est déclaré nettement après la période de croissance de l'individu (après 40 ans) ce qui ne veut pas dire qu'il n'était pas latent antérieurement. Ce sont des diabètes en général bien tolérés, dits sans dénutrition [diabètes florides ou diabètes gras] "maturity-onset diabetes", qui se caractérisent par la présence inconstante de faibles quantités de corps cétoniques dans les urines. Souvent, le traitement insulinaire (20 à 40 unités par jour) est entretenu, maintenu et finalement rendu obligatoire par l'apparition ou la présence de complications trophiques, vasculaires ou cutanées. Chez ces malades, le traitement sulfamidé substitué au traitement insulinaire est, dans la plupart des cas, accompagné et suivi de bons résultats. La glycémie à jeun se rapproche de la normale (1,15 g 1,35 g par litre de sang); la glycosurie disparaît ou se réduit; les corps cétoniques disparaissent également. (Figure 16 et figure 17). L'état général demeure bon ou s'améliore si le régime et le traitement sulfamidé sont correctement suivis. On peut assister, sous traitement sulfamidé seul, à la stabilisation ou semble-t-il à la regression de certaines complications. On peut même réaliser des interventions chirurgicales avec des résultats qui, pour ne pas trop s'engager, peuvent être au moins aussi bons que ceux obtenus sous traitement insulinaire.

Or, lorsque l'on examine le pancréas de ces sujets "répondants", on y trouve des îlots de Langerhans contenant de nombreuses cellules bêta apparemment normales. La teneur en insuline de cet organe représente environ les 50 p. 100



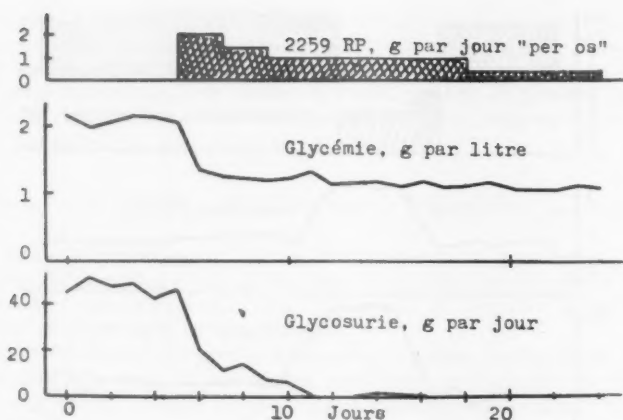


FIG. 16.—Effets du traitement sulfamidé chez un diabétique âgé de cinquante ans, n'ayant jamais reçu d'insuline. L'action sur les manifestations diabétiques est indiscutable.

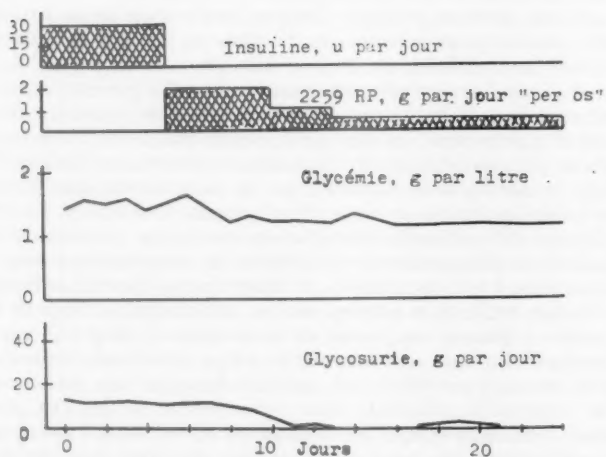


FIG. 17.—Effets de la substitution du traitement sulfamidé au traitement insulinique chez un diabétique âgé de cinquante cinq ans.



du taux normal. Et, deux heures après l'ingestion de glucose, le sang de ces patients renferme 70 p. 100 environ de la teneur normale en insuline, exprimée par l' "activité insulinique du plasma". Ces sujets sont en conséquence des déficients relatifs en insuline libérée et circulante. Si l'on se réfère aux observations de Wallance-Owen <sup>(111)</sup> ce type de diabète mobiliserait peu ou pas les réserves insuliniques sous l'effet du glucose. Cependant l'administration de sulfonamide accroîtrait chez ces sujets l' "activité insulinique du plasma". Il en serait de même chez les sujets normaux (Wallance-Owen, 1958, communication personnelle.) Il paraît donc exister une relation évidente entre les réponses favorables des diabétiques, leur âge, la teneur en insuline du pancréas et sa plus ou moins facile mobilisation.

Puisqu'il en est ainsi, on peut admettre que ce groupe de patients peut être considéré comme ayant un certain "degré de paresse des processus insulino-sécréteurs" (disons, de l'élaboration et de la libération de l'insuline), conformément à l'hypothèse d'indication thérapeutique des sulfamidés que nous avons formulée dès 1946. Page 77 de notre Thèse de doctorat ès-sciences, 1946 <sup>(56)</sup> nous écrivions: "On peut en effet admettre "a priori" qu'à côté des diabètes qui résultent de l'altération anatomique plus ou moins profonde des îlots de Langerhans du pancréas, il en est d'autres que l'on peut qualifier de "fonctionnels" qui sont la conséquence d'une paresse des mécanismes insulino-sécréteurs. Dans ce cas, les cellules des îlots de Langerhans peuvent apparaître histologiquement normales alors qu'elles possèdent un seuil d'excitation supra-normal et libèrent en conséquence, moins d'insuline qu'il en est nécessaire pour assurer le maintien de l'équilibre glycémique. C'est dans ce type de diabète qu'il conviendrait logiquement d'utiliser les composés sulfamidés qui font l'objet de notre travail."

Il est incontestable que les sulfamidés hypoglycémiantes ont contribué à éclaircir la pathogénie du diabète sucré. Ils ont permis de comprendre d'une manière plus satisfaisante le mécanisme de production du diabète humain.

Quoiqu'il advienne plus tard, il est assez satisfaisant pour l'esprit de pouvoir, par une épreuve pharmacologique et thérapeutique basée sur la réponse aux sulfamidés, dissocier les deux grands groupes de diabètes: diabète gras ou floride et diabète maigre avec dénutrition décrits en leur temps par les diabéto-logues français, en particulier par Lancereaux, il y a déjà fort longtemps.

Marble et Camerini-Davalos <sup>(83)</sup> ont utilisé cette même épreuve pour étudier le degré de réponse hypoglycémique des jeunes diabétiques. Ils ont trouvé que le pourcentage d'hypoglycémie était d'autant plus faible que le diabète était plus ancien. Il est donc très vraisemblable qu'un tel comportement est fonction de l'étendue des lésions des cellules bêta chez les malades diabétiques.

Il est possible, par ailleurs, que les bons résultats obtenus à l'aide des sulfamidés hypoglycémiantes sur certaines complications tiennent au fait que l'insuline endogène envisagée dans toute sa complexité biologique (c'est-à-dire le produit de sécrétion des cellules bêta ajouté peut-être à celui d'autres cellules des îlots de Langerhans) est certainement plus parfaite sur le plan trophique et métabolique que l'insuline exogène (ou d'extraction) que nous utilisons couramment. Mais il est possible également que l'action bienfaisante du sulfamide sur les complications diabétiques puisse s'expliquer simplement par le fait que sous l'effet de cette drogue, la libération d'insuline endogène est régulière et continue.

#### 4. Critique du traitement insulinique

Il faut en effet reconnaître que le *traitement* par l'insuline (c'est-à-dire la façon dont l'insuline est utilisée ou peut être utilisée) n'est pas toujours satisfaisant sur le plan de la régulation glycémique que l'on essaie vainement de réaliser, du maintien de l'absence de glycosurie, sur le plan de la prévention ou de la lutte contre les complications. Cela tient à ce que même le plus compétent et le plus attentif des diabétologues, ayant le mieux en mains la posologie et le mécanisme d'action de telle ou telle préparation d'insuline, est incapable de suivre et de contenir physiologiquement à la minute les moindres variations de la régulation glycémique. C'est une impossibilité matérielle. Nous nous heurtons à elle au cours de nos expériences de laboratoire dans lesquelles nous sommes cependant maîtres de nombreux facteurs. On doit très modestement reconnaître qu'il en est au moins de même dans le domaine de l'utilisation clinique de l'insuline ou des complexes artificiels de cette hormone. On croit pouvoir compenser le trouble actuel de cette régulation, en se basant sur la glycosurie d'hier ou sur celle de ce matin; en réalité, s'il y a eu trouble, ce trouble s'est déjà exercé avec toutes ses conséquences métaboliques et l'on arrive trop tard, pour pouvoir estimer et injecter la dose d'insuline qui eût été adéquate. Si elle est insuffisante, le diabète se manifeste, quoique *partiellement* maîtrisé. Si la dose est excessive il n'est pas impossible qu'à la faveur de l'hypoglycémie des métabolites nocifs se développent ou qu'une hyperactivité compensatrice hypophysaire ou surrénale intervienne avec toutes ses conséquences.

Certes, ce paragraphe n'est pas écrit dans le but de nier ou de minimiser l'intérêt, la valeur et l'importance de la grande découverte scientifique et thérapeutique qu'a été la découverte de l'insuline. Il ne l'est pas non plus pour diminuer la quasi-satisfaisante action physiologique de l'insuline que nous injectons en thérapeutique. Les années de travaux que nous avons nous-même consacrées à l'étude du mécanisme d'action de cette hormone sont là éventuellement pour en témoigner. Mais, c'est sur le plan de l'utilisation journalière et courante chez le malade que la thérapeutique insulinique prête à discussion. Les promoteurs les plus ardents de l'insuline, dont je suis, les créateurs de complexes d'insuline à action lente, semi-lente ou prolongée le savent bien, et ce n'est pas la moindre de leur préoccupation pour obtenir et maintenir ce qu'ils prétendent et désirent atteindre: la démonstration de la régulation *réelle* de la glycémie grâce aux injections d'hormone insulinique. Il est difficile, sinon impossible, en l'état actuel de nos connaissances, d'établir à partir d'un point d'injection d'hormone insulinique, la régulation adéquate de la libération de cette insuline exogène en fonction des "moments fonctionnels" de l'organisme et en fonction de ses besoins dans le temps. Seul un pancréas interne normal est capable de remplir idéalement ce rôle, ce qui fait l'émerveillement et l'admiration de l'expérimentateur. Ceci démontre en toute vérité que la thérapeutique insulinique n'est pas la perfection tout au moins en l'état actuel de son mode d'administration, et puisque malgré ses imperfections elle nous donne le temps et nous permet de chercher autre chose, il ne faut pas rejeter systématiquement, par esprit de caste, par excès de classicisme, par inertie, tout ce qui s'offre de nouveau sur le plan scientifique pur ou dans le domaine appliqué de la clinique en vue de la thérapeutique du diabète. On a le droit d'exprimer son opinion lorsqu'on l'a fondée sur sa propre expérience; mais on n'a pas le droit d'exclure d'emblée. Le scepticisme arbitraire n'a jamais engendré le progrès.

*5. Administration prolongée de sulfamides hypoglycémiants et aggravation du diabète sucré*

La question qui peut se poser lors de l'utilisation des sulfamidés hypoglycémiants est celle de savoir si à la longue leur action stimulatrice ne risque pas d'entraîner l'épuisement des cellules bêta dont on connaît la fragilité et la vulnérabilité dans tout diabète sucré.

Ce fut là, nous l'avons exprimé à maintes reprises, notre première pensée lors de nos recherches initiales et la raison de la prudence que nous n'avons jamais cessé de préconiser dans l'utilisation de ces substances: prudence dictée par leur mécanisme d'action, et également dictée par leur nature chimique.

En ce qui concerne la question de l'incidence de l'absorption d'arylsulfonamide considéré en tant que structure chimique pendant plusieurs mois sur un organisme humain, si la question n'est pas définitivement établie, car le recul nous manque encore, il semble tout de même qu'aux faibles doses utilisées dans le traitement d'entretien (1 g en moyenne pour BZ 55, 2259 RP, D 860) la nocivité n'apparaisse pas pour l'instant d'une manière objectivement évidente. Ces substances sont en général, il faut l'admettre, relativement bien tolérées, bien qu'elles soient à déconseiller chez les malades atteints de troubles importants du fonctionnement hépatique ou rénal. D'autant plus, semble-t-il, que l'on peut dans un certain nombre de cas suspendre leur administration pendant un certain temps, ce qui permet l'élimination du produit, avant de le reprendre ultérieurement.

Nous conseillons cependant de ne pas utiliser ces produits pour l'instant chez les femmes diabétiques enceintes. Nous verrons par la suite si, chez elles, ces substances peuvent être employées. Nous ne regretterons certainement pas d'avoir été prudents et patients pour étendre éventuellement les indications thérapeutiques des arylsulfonamides hypoglycémiants.

La deuxième question, celle de l'action exhaustive éventuelle des sulfamides sur les cellules bêta mérite d'être précisée. En admettant que nos observations cliniques correspondent à nos constatations expérimentales, il nous paraît établi que les sulfamides utilisés seuls sont susceptibles d'aggraver l'intensité du diabète des sujets jeunes chez lesquels le traitement insulinaire est obligatoire pour compenser la tendance métabolique latente à la dénutrition.

Pour les malades diabétiques adultes, florides, sans tendance à la dénutrition, l'administration même prolongée de sulfamidé hypoglycémiant, ne nous paraît aggraver d'une manière évidente le diabète sucré. Quelques cas peuvent de par leur évolution donner cette impression, mais alors il faut savoir faire la part des écarts de régime, de la manière dont les sulfamidés sont utilisés (doses trop fortes, doses trop faibles, interruptions injustifiées ou motivées par les caprices des patients). Il faut aussi faire la part de l'évolution de certains diabètes sucrés qui s'aggravent "spontanément" (pour des raisons physiopathologiques) même sous traitement insulinaire "correctement" institué.

Nous pouvons affirmer que des vagues d'intensité accrue du diabète s'observent quelquefois chez le chien totalement dépancréaté, ce qui nécessite l'accroissement rapide et considérable des doses d'insuline. Il s'agit donc d'un phénomène qui, dans quelques cas est certainement extra-pancréatique. S'il se produit quelquefois chez l'homme, il ne faut pas, à notre sens en rendre à tous coups et directement responsable, l'épuisement du pancréas endocrine.

Dans certains cas d'aggravation relative du diabète ou mieux de résistance

relative à l'action hypoglycémiante des sulfamidés il peut s'agir également comme nous l'avons suggéré [Loubatières (68)] d'un phénomène de *tachyphylaxie*, phénomène fréquent dans le domaine de l'utilisation prolongée et surtout répétée des drogues. Pour des raisons mal connues, en effet, les effecteurs normaux de certaines substances (cellules, enzymes) initialement sensibles, deviennent réfractaires à leur action.

C — LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS ET ANTI-DIABÉTIQUES OFFRENT-ILS ET PERMETTENT-ILS DES PERSPECTIVES EN VUE DE LA PROPHYLAXIE, DE LA "RÉMISSION DURABLE" OU DE LA "GUÉRISON" DU DIABÈTE SUCRÉ?

Il est évident que le progrès réel en matière de diabète sucré consisterait à guérir définitivement et complètement cette affection sans qu'il soit nécessaire de continuer à administrer une thérapeutique quelconque. L'idéal serait, en quelque sorte, de restaurer "ad integrum" chez le diabétique l'état normal de la glande pancréatique endocrine, puisqu'aussi bien, comme l'a dit très justement Mauriac (84) "dans le diabète humain", si "tout ne commence pas par le pancréas, tout finit par le pancréas".

Ceci signifie que si la lésion pancréatique constitue le substrat le plus tardif et le dernier temps de la pathogénie et de l'évolution du diabète, il s'ensuit qu'il faut essayer d'agir sur elle pour la réduire, la supprimer, et simultanément ou dans un second temps s'élever jusqu'à la cause, ou jusqu'aux causes originelles, pour les contraindre à leur tour.

Or, les arylsulfonamides hypoglycémiants semblent nous ouvrir une voie solide dans le sens de la recherche d'une thérapeutique rationnelle et non pas seulement substitutive insulinique du diabète sucré.

Puisqu'il est possible, sur le plan expérimental, de faciliter la "guérison" du diabète sucré, on peut se demander si des faits analogues ne peuvent pas être observés chez l'homme. A cette question, il semble que l'on puisse répondre par l'affirmative.

Les observations s'accumulent et montrent deux types de faits:

Chez des sujets diabétiques âgés, présentant un diabète de faible intensité

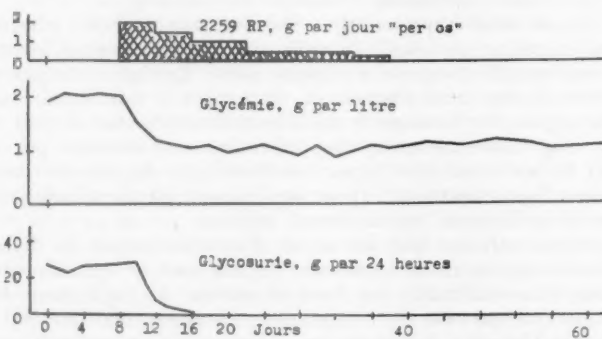


FIG. 18. — Effets d'un traitement temporaire par un sulfamidé sur le diabète d'un sujet âgé de 65 ans. Noter la persistance des effets après la suspension du traitement.

il est possible dans certains cas de constater, après suspension du traitement sulfamidé, le maintien d'un équilibre glycémique relativement satisfaisant qui peut durer pendant plusieurs semaines ou mois. (Figure 18). Après ce temps, la glycémie peut s'élever progressivement, ce qui aboutit finalement à la réinstallation du diabète sucré.

Chez des sujets plus *jeunes*, ayant des antécédents diabétiques indiscutables, mais dont le diabète est très récent, n'ayant pas encore présenté de dénutrition, le traitement sulfamidé seul a pu faire disparaître les manifestations diabétiques tout au moins pour un temps (104, 49, 93, 103, 105, 106).

Dans certaines observations un traitement combiné insulinaire et sulfamidé judicieusement conduit a pu permettre au bout de quelques semaines la suppression des injections d'insuline.

Nous savons bien qu'il existe des rémissions dites "spontanées" même dans le diabète humain, et cependant il est étrange qu'elles puissent se produire dans les conditions où il nous est ou sera probablement possible de les prévoir.

Le comportement des diabétiques humains que nous venons de décrire constitue des faits et il est vraisemblable que, si certains malades étaient mieux suivis quant à leur traitement sulfamidé, des résultats spectaculaires de cet ordre pourraient être plus fréquemment observés. Boulin (13) insiste à juste titre sur la possibilité et la nécessité de déceler les états pré-ou para-diabétiques de manière à intervenir à ce stade pour faire régresser ou disparaître le diabète, voire pour en retarder l'apparition.

C'est dans ce sens et à ces stades, qui correspondent avant l'apparition du diabète franc à la phase de "derrière le rideau" de Mauriac, que les sulfamidés hypoglycémiantes utilisés correctement sont susceptibles à notre avis d'agir et de faciliter la régénération pancréatique. C'est au moins ce que permet d'en attendre l'expérimentation! Nous disons bien, *utilisés correctement*. Ceci signifie que si d'un côté l'insuline utilisée à doses excessives peut dans certaines circonstances mettre en sommeil le fonctionnement des cellules bêta pancréatiques, inversement des doses excessives de sulfamidés administrées d'une manière trop prolongée peuvent précipiter vers la décompensation diabétique et vers l'épuisement les cellules bêta-insulaires pancréatiques persistantes mais fragiles.

Il convient d'insister sur le fait que lorsque les sulfamidés hypoglycémiantes sont utilisés dans leurs judicieuses indications il faut en réalité très peu de produit pour qu'ils manifestent leur efficacité et surtout pour qu'ils la maintiennent. Avec les médicaments habituellement utilisés en thérapeutique les doses d'entretien sont en général de 0,5 g à 1 g de produit quelquefois moins. Ces doses dépendent bien entendu du produit, des malades et de leur état diabétique.

Les effets spectaculaires se maintiennent si un traitement adéquat est respecté. Si un régime adéquat est maintenu. Si les excès alimentaires sont prévenus ou contrôlés ou contraints par des injections additionnelles judicieuses d'insuline. Si les stress émotifs sont réduits par la confiance que le médecin peut donner au malade et que le malade aura en lui-même.

Telles sont les règles essentielles qu'il convient de respecter pour que les meilleurs résultats soient obtenus.

Dans certains cas, les moins favorables après la phase de "guérison apparente" ou de rémission durable qui peut durer plusieurs mois chez l'animal ou chez l'Homme, le diabète sucré peut réapparaître. Par quel mécanisme?

Par le même mécanisme qui avait provoqué le diabète ou pourrait l'avoir provoqué. C'est-à-dire par l'intervention des influences diabétogènes extra-pan-

créatiques qui viennent peser de tout leur poids sur un système cellulaire bêta partiellement restauré mais fragile. On entend par influences diabétogènes: l'hyperfonctionnement anté-hypophysaire, l'hyperfonctionnement cortico-surrénal, l'hyperfonctionnement thyroïdien, peut-être l'hypersécrétion de glucagon; on entend aussi par là les salves d'hyperorthosympathicotomie libératrices d'adrénaline et peut-être, dominant tout l'ensemble, les vagues diabétogènes d'origine diencephalique. N'oublions pas aussi les excès de régime, probablement dictés par le trouble fonctionnel diencephalique. Les vagues d'hyperglycémie diabétogène d'origine diencephalique existent. Nous les avons mises en évidence en 1949 sur un diabétique grave que nous avons réussi temporairement à "guérir" et chez lequel ont été découverts, en phase de réinstallation diabétique, des troubles réguliers dans le temps et nycthéméraux de la régulation glycémique (<sup>77</sup>), sous forme de vagues d'hyperglycémie.

Dès lors, en admettant que les sulfamidés hypoglycémisants parviennent à régénérer un certain nombre d'îlots de Langerhans et de cellules bêta, et en conséquence permettent la restauration d'un équilibre glycémique, on concevra que cet équilibre ne peut être que temporaire si l'on ne le protège pas, si l'on ne le maintient pas et en quelque sorte si l'on ne l'entretient pas.

Or la seule hormone possédant le pouvoir de contenir les influences diabétogènes d'origine extra-pancréatique est l'insuline endogène, et le seul appareil capable de fabriquer et de libérer l'insuline endogène est l'appareil insulo-pancréatique bêta.

Protégeons donc le pancréas, ménageons-le, régénérons-le si nous le pouvons. Souvenons-nous que si "tout ne commence pas par le pancréas, tout finit par le pancréas" (loc. cit.).

Mais alors, comment lutter contre ce qui déclenche, ce qui entretient, ce qui use?

En décelant, en phase de pré-diabète, le diabète latent et en appliquant les mesures prophylactiques qui, en toute logique, doivent être efficaces et doivent au moins pouvoir retarder l'installation du diabète sucré.

Ensuite en décelant les influences diabétogènes et en luttant contre elles.

Ces influences qui sont souvent à l'origine du diabète sucré humain se trouvent mises au grand jour et dévoilées par la comparaison des comportements de la glycémie chez l'homme diabétique en "rémission durable" consécutive au traitement sulfamidé et de la glycémie de l'animal diabétique méta-alloxanique en "rémission durable" post-sulfamidée du diabète sucré expérimental.

En phase de rémission, chez l'animal "guéri", la glycémie revient au taux normal (0,90-1 g de glucose pour 1.000). La lésion qui avait déclenché le diabète avait son siège dans le pancréas. L'action du sulfamidé s'est exercée sur cette glande et a régénéré des cellules endocrines. L'équilibre est donc rétabli parce qu'aucune influence diabétogène extra-pancréatique (hypophysaire-surrénale) ne semble actuellement s'exercer.

Chez l'homme en rémission durable du diabète provoquée par le traitement sulfamidé, les choses sont le plus souvent différentes: la glycémie demeure rarement au niveau normal; elle est pratiquement toujours un peu au-dessus: 1,15 g — 1,20 g de glucose par litre de sang. C'est à notre sens la manifestation de l'influence qu'exercent les facteurs diabétogènes extra-pancréatiques sur la régulation glycémique. Ces facteurs ont déclenché le diabète; ils ont été en partie contraints et contenus par la stimulation et la régénération endocrine partielle



du pancréas provoquée par les sulfonamidés mais ils demeurent et seront responsables de la récidence du diabète.

Il est très vraisemblable que nous ne serons pas longtemps désarmés contre ces influences diabétogènes extra-pancréatiques. Nous devons d'autant plus nous attacher à les déceler et à les contraindre que ces influences, même les plus redoutables et qui paraissent temporairement nous échapper comme celles qui sont d'origine endocrinienne ou végétative, ne s'exercent souvent que d'une manière temporaire dans le cours d'une existence (période de croissance somatique — ou période ménopausique) sur un terrain pancréatique dans la plupart des cas prédisposé, et que la science ne perd pas l'espoir, après les avoir décelées, étiquetées, de pouvoir agir contre elles.

La "guérison" du diabète sucré expérimental est un fait possible si le diabète n'a pas dépassé un certain stade de gravité.

Il n'est pas déraisonnable de penser que nous sommes sur une bonne voie pour réaliser, dans les limites organiquement permises, la "guérison" ou pour le moins la "rémission durable" du diabète sucré humain.

## BIBLIOGRAPHIE

## — A —

- (1) ACHELIS, J. D. ET HARDEBECK.: *Dtsch. med. Wschr.*, 1855, 80, 1452.
- (2) ASHMORE, L., CAHILL, G. F. ET HASTINGS, A. B.: *Metabolism*, 1957, 5, N° 6, part II, 774.
- (3) ASHMORE, J., CAHILL, G. F., SCOTT EARLE, A. ET ZOTTU, S.: *Diabetes*, 1958, 7, N° 1, p. 1.
- (4) ASHWORTH, M. A. ET HAIST, R. E.: *Canad. med. Ass. J.*, 1956, 74, 975.
- (5) AZERAD, E.: *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1956, 72, 424; *Ann. Endocr.*, Paris, 1957, 18, 309.

## — B —

- (6) BERGENSTAL, D. M., LUBS, H. A., HALLMANN, L. F. ET SCHRICKER, J. A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 215.
- (7) BERTHET, J., SUTHERLAND, E. W. ET MAKMAN, M. H.: *Metabolism*, 1956, 5, 768.
- (8) BERTRAM, F., BENDFELDT, E., OTTO, H.: *Dtsch. med. Wschr.*, 1955, 80, 1455.
- (9) BOULET, P., LOUBATIÈRES, A. ET MIROUZE, J.: *Rapport Symposium sur les sulfamidés hypoglycémisants. Journées médicales latines Madrid*, 21-25 avril 1957, p. 183 du volume des Rapports.
- (10) BOULET, P., LOUBATIÈRES, A., MIROUZE, J., FRUTEAU DE LACLOS, CH. ET BOUYARD, P.: *Le Diabète*, 1956, 4, 223.
- (11) BORNSTEIN: *Nature*, (London) 1957, 179, 534.
- (12) BORNSTEIN, J. ET LAWRENCE, R. D.: *Brit. med. J.*, 1951, 2, 1541.
- (13) BOULIN, R.: *Bull. Acad. nat. Médecine*, 1957, 141, 53.
- (14) BROWN, J. ET SOLOMON, D. H.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 813.

## — C —

- (15) CAMPBELL, J. ET LAZDINS, V.: *Canad. med. Ass. J.*, 1956, 74, 952.
- (16) CAMPENHOUT, VAN: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1957, 151, 1439.
- (17) CANDELA, J. L. R. ET CANDELA, R. R.: *Rev. Iber. Endocrinologia*, 1957, 4, 413.
- (18) CONSTAM, G. R.: *Médecine et Hygiène*, 1956, 14, 122.
- (19) COX, R. W., HENLEY, E. D. ET FERGUS, E. B.: *Diabetes*, 1956, 5, 358.
- (20) CRAIG, J. W. ET MILLER, M.: *Diabetes*, 1957, 6, 77.
- (21) CREUTZFELDT, W.: *Dtsch. med. Wschr.*, 1956, 81, 941.
- (22) CREUTZFELDT, W., DETERING, L. ET WELTE, O.: in *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 82, 1513-1592.
- (23) CREUTZFELDT, W. ET ST. SCHLAGINWEIT: in *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 82, 36, 1513-1592.
- (24) CZYZYK, A. ET MOHNIKE, G.: in *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 82, 36, 1513-1592.



## - D -

- (25) DULIN, W. E. ET JOHNSTON, R. L.: *Ann. N. Y.*, *Acad. Sci.*, 1957, 71, 177.  
 (26) DULIN, W. E., MORLEY, E. H. ET NEZAMIS, J. E.: *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1956, 93, 192.

## - F -

- (27) FAJANS, S. S., LOUIS, L. H., SELTZER, H. S., JOHNSON, R. D., GITTIER, R. D., HENNES, A. R., WACHENBERG, B. L., ACKERMAN, I. P. ET COON, J. W.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 820.  
 (28) FERNER, H. ET RUNGE, W.: *Dtsch. med. Wschr.*, 1956, 81, 331.  
 (29) FEYRTER, FIN, FERNER, H.: *Das Inselsystem des Pankreas*, Georg Thieme, Stuttgart, 1952 et également in A. PAGES "Essai sur le système des "cellules claires de Feyrter". Thèse doct. Méd., 1955, N° 107, Montpellier. Paul Dehan, Imprimeur.  
 (30) FRANKE, H. ET FUCHS, J.: *Dtsch. med. Wschr.*, 1955, 80, 1449.  
 (31) FRITZ, I. B., MORTON, J. V., WEINSTEIN, M. ET LEVINE, R.: *Métabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 744.

## - G -

- (32) MC. GAVACK, T. H., SEIGERS, W., HAAR, H. ET ERK, V.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 919; *Diabetes*, 1957, 6, 80.  
 (33) GEPTS, W., CHRISTOPHE, J. ET BELLENS, R.: *Ann. Endocr.*, 1955, 16, 946, et., 1956, 17, 278; *GEPTS. Thèse Doct. Agrég.*, Bruxelles, 1957.  
 (33) (bis) GEPTS, W.: *Com. III<sup>e</sup> Cong. Int. de la Fédération Internationale du Diabète. Düsseldorf*, 21-25 juillet, 1958, p. 39.  
 (34) GOETZ, F. C., GIBERSTEN, A. S. ET JOSEPHSON, V.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 788.  
 (35) GOLDNER, M. G.: *Diabetes*, 1957, 6, 259.  
 (36) GORDON, M. F., BUSE, J. F. ET LUKENS, F. D. W.: *Diabetes*, 1957, 6, 7.

## - H -

- (37) HARTROFT, W. St.: *Diabetes*, 1956, 5, 98.  
 (38) HAWKINS, R. D., ASHWORTH, M. A. ET HAIST, R. E.: *Canad. med. Ass. J.*, 1956, 74, 972.  
 (39) HEINEMAN, A., COHN, C., WEISTEIN, M. ET LEVINE, R.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 972.  
 (40) VON HOLT, C. ET VON HOLT, L.: *Ann. Endocr.*, 1957, 18, 171.  
 (41) VON HOLT, C., VON HOLT, L. ET KRONER, B.: *Naturwissenschaften*, 1956, 43, 162.  
 (42) HOUSSAY, B. A. ET MIGLIORINI, R. H.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1956, 150, 1620.  
 (43) HOUSSAY, B. A. ET PENHOS, J. C.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 727; *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1956, 32, 55; *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1956, 150, 1473.  
 (43) (bis) HOUSSAY, B. A., PENHOS, J. C. ET APELBAUM, J.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1957, 151, 1757.  
 (44) HOUSSAY, B. A., PENHOS, J. C., TEODOSIO, N., BOWKETT, J. ET APELBAUM, J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 12.  
 (45) HOUSSAY, B. A., PENHOS, J. C., URGOITI, E., TEODOSIO, N., APELBAUM, J. ET BOWKETT, J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 25.

## - J -

- (46) JANBON, M., CHAPTAL, J., VEDEL, A. ET SCHAAF, J.: *Montpellier médical*, 1942, 21-22, 441.  
 (47) JANBON, M., LAZERGES, P. ET METROPOLITANSKI, J. H.: *Montpellier médical*, 1942, 21-22, 489.  
 (48) JACOBI, J. ET KAMMRATH, M.: *Arztl. Wschr.*, 1956, 11, 301.

## - K -

- (49) KINSELL, L. W., MICHAELS, G. D., BROWN ET FRISKEY, R. W.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 864.

## - L -

- (50) LEVINE, R.: *Diabetes*, 1956, 5, 375.  
 (51) IN LEVINE, R. ET DUNCAN, G. G.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 721.  
 (52) LEVINE, R. ET SOBEL, G. W.: *Diabetes*, 1957, 6, 263.

- (53) LOUBATIÈRES, A.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1944, 138, 766.
- (54) LOUBATIÈRES, A.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1944, 138, 830.
- (55) LOUBATIÈRES, A.: *Archiv. int. Physiol.*, 1946, 54, 174.
- (56) LOUBATIÈRES, A.: *Physiologie et pharmacodynamie de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiantes. Contribution à l'étude des substances synthétiques à tropisme endocrinien. Thèse Doct. Sci. naturelles, Montpellier, 1946, N° 86. Cause, Graille et Castelnau édit., Montpellier.*
- (57) LOUBATIÈRES, A.: *Arch. int. Physiol.*, 1946, 54, 170.
- (58) LOUBATIÈRES, A.: *Actualités Pharmacologiques*, 1952, cinquième série, Masson, éd., p. 185-211.
- (59) LOUBATIÈRES, A.: *Presse méd.*, 1955, 63, 1701 et 1728.
- (60) LOUBATIÈRES, A.: *C. R. Acad. Sci.*, (Paris) 1956, 243, 420.
- (61) LOUBATIÈRES, A.: *Symposium sur les Drogues hypoglycémiantes*, Bruxelles 8-9 déc. 1956; *Ann. Endocrinol.*, 1957, 18, 161.
- (62) LOUBATIÈRES, A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, 67, 185.
- (63) LOUBATIÈRES, A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 4 et 192.
- (64) LOUBATIÈRES, A.: *Ann. Endocrinol.*, 1957, 18, 161 et 260.
- (65) LOUBATIÈRES, A.: *Diabetes*, 1957, 6, 408.
- (66) LOUBATIÈRES, A.: *Antibiotica et Chemotherapie*. Progr. Karger édit., 1957, 4, 69-114.
- (67) LOUBATIÈRES, A.: *Rapport IV<sup>e</sup> Réunion Endocrinol. langue française*, Paris, 27-29, Juin 1957, Masson édit. Paris 305-332.
- (68) LOUBATIÈRES, A.: *Ann. Endocr.*, 1957, 18, N° 4, 483.
- (69) LOUBATIÈRES, A.: *Thérapie*, 1957, 12, 171.
- (70) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P. ET FRUTEAU DE LACLOS, C.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris), 1955, 149, 1642.
- (71) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P. ET FRUTEAU DE LACLOS, C.: *C. R. Biol.*, (Paris), 1955, 149, 2187; *Le Diabète*, 1956, 4, 38.
- (72) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P. ET FRUTEAU DE LACLOS, C.: *Le Diabète*, 1956, 4, 38.
- (73) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P. ET FRUTEAU DE LACLOS, C.: *Sem. Hôp. Paris (Ann. Rech. mé.)*, 1956, 32, RM 47; *Montpellier médical*, 1955, 48, 618.
- (74) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P., FRUTEAU DE LACLOS, C. ET SASSINE, A.: *C. R. Acad. Sci.*, (Paris) 1956, 242, 2044; *J. Physiol.*, (Paris) 1956, 48, 620; *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1956, 150, 770.
- (75) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P., FRUTEAU DE LACLOS, C., SASSINE, A. ET ALRIC, R.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1956, 150, 1601.
- (76) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P., FRUTEAU DE LACLOS, C. ET SASSINE, A.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris), filiale de Montpellier, 16 déc. 1957. 1957, 151, 2179.
- (77) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P., MACABIES, J. ET FRUTEAU DE LACLOS, C.: *J. Physiol.*, (Paris) 1949, 41, 216-A.
- (78) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P. ET SASSINE, A.: *Comm. Soc. française de Thérapeutique et Pharmacodynamie*, Séance du 27 Avril 1958 (sous presse in *Thérapie*, 1959, 14, 12-20; *C. R. Acad. Sci.*, (Paris) 1958, N° 19, 247, 1679.
- (78) (bis) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P. ET SASSINE, A.: *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1958, N° 18, t. 247, 1497.
- (79) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P., SASSINE, A. ET FRUTEAU DE LACLOS, C.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1957, 151, 826.
- (80) LOUBATIÈRES, A., BOUYARD, P., SASSINE, A. ET FRUTEAU DE LACLOS, C.: *Com. 26<sup>e</sup> réunion Assoc. Physiol. Langue française*, (Paris) 3-5 Juin 1958; *J. Physiol.*, (Paris) 1958, 50, 383.
- (81) LOUBATIÈRES, A., FRUTEAU DE LACLOS, C. ET BOUYARD, P.: *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 2358.
- (82) LOUBATIÈRES, A. L., GOLDSTEIN, L., METROPOLITANSKI, J. ET SCHAAPE, J.: *Com. 43<sup>e</sup> Congr. Méd. aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Montpellier, 28-30 octobre 1942, édité par Masson et Cie., 1942, p. 415 du Volume du Congrès.*

- M -

- (82) (bis) MADISON, L. L. ET UNGER, R. H.: *Metabolism*, 1958, 7, 227.
- (83) MARBLE, A. ET CAMERINI DAVALOS, R.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 239.
- (84) MAURIAC, P.: *Retouches au tableau classique du Diabète*. Masson, éd. 1952.
- (85) MILLER, M. ET CRAIG, J. W.: *Metabolism*, 1956, vol. 5, N° 6, part II, 868.
- (86) MILLER, W. L., KRAKE, J. J. ET VANDER BROOK, M. J.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, 119, N° 4, 513.

- (87) MIRSKY, I. A., DIENGOTT, D. ET DOLGER, H.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 875.
- (88) MIRSKY, I. A., PERISUTTI, G. ET DIENGOTT, D.: *Metabolism*, 1956, 5, 156.
- (89) MIRSKY, I. A., PERISUTTI, G. ET GITELSON, S.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 103.
- (90) MOHNIKE, G., KNITSCH, K. W., BOSER, H., WERNER, G. WERNER, S.: *in Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 82, 36, 1513-1592.
- (91) MOORHOUSE, J. A. ET KARK, R. M.: *Metabolism*, 1956, vol. 5, N° 6, part II, 847.

## - O -

- (92) OGYZLO, M. A. ET HARRISON, J.: *Canad. med. Ass. J.*, 1956, 74, 977.
- (93) OTTO, H.: *Die Medizinische*, 1956, 22, 824.

## - P -

- (94) PENHOS, J. C.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1957, 171, 796.
- (95) PFEIFFER, E. ET RENOLD, A. E.: *Communication personnelle*.
- (95) (bis) PFEIFFER, E. F., RENOLD, A., MARTIN, D. B., DAGENAI, Y., MEAKIN, J. W., NELSON, D. H., SCHOEMAKER, G. ET THORN, G. W.: *Com. III<sup>e</sup> Cong. Int. Feder. Intern. du Diabète*, 21-25 juillet 1958, Düsseldorf, p. 44.
- (96) PFEIFFER, E. F., STEIGERWALD, H., SANDRITTER, W., BANDER, A., BECKER, M. ET RETIÈNE, K.: *in Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 36, 1513-1592.
- (97) POZZA, G., GALANSINO, G. ET FOA, P.: *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1956, 93, 359.

## - R -

- (97) (bis) JACOBS, G., REICHARD, G., GODMAN, JR., FRIEDMAN, B. ET WEINHOUSE, S.: *Diabetes*, 1958, 7, N° 5, 358.
- (98) RENOLD, A. E., WINEGRAD, A. I., FROESCH, E. R. ET THORN, G. W.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 757.
- (99) ROOT, M. A. ET ANDERSON, R. C.: *Fed. Proc.*, 1956, 15, 475.

## - S -

- (100) SEARLE, G. L., MORTIMORE, G. E., BUCKLEY, R. ET REILLY, W. A.: *Com. West. Soc., for Clinical Research, Carmel, Californie*, 30 janvier 1958.
- (100) (bis) SOBEL, G. B., RODRIGUEZ-INO, J., MORTON, J. V. ET LEVINE, R.: *Metabolism*, 1958, 7, 222.
- (101) STEIGERWALD, H., PFEIFFER, E. F., SCHOFFELING, K. ET DITSCHUNEIT, H.: *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 82, 1513-1592.
- (102) STOTTER, G. ET CREUTZFELDT, W.: *Dtsch. med. Wschr.*, 1956, 81, 840.

## - T -

- (103) TALPERS, S. J., SPLITTER, T. S., FRISKEY, R., BROWN, F. ET KINSELL, L. W.: *Diabetes*, 1957, 6, 64.

## - U -

- (104) UHRY, P.: *Le Diabète*, 1957, N° 3, 75.
- (105) UHRY, P.: *Le Diabète*, 1957, N° 3, 91.

## - V -

- (106) VAGUE, J., FAVIER, G. ET DELBOY, G.: *Le Diabète*, 1956, 4, 234; VAGUE, J., TEITELBAUM., FAVIER, G. ET CODACCIONI, J. L.: *Le Diabète*, 1957, N° 4, 113.
- (107) VAUGHAM, M.: *Science*, 1956, 123, 885.
- (108) VOLK, B. W., GOLDNER, M. G., WEISENFELD, S. ET LAZARUS, S. S.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 141.
- (109) VOLK, B. W. ET LAZARUS, S. S.: *Diabetes*, 1958, 7, N° 2, p. 125.
- (109) VOLK, B. W., WEISENFELD, S., GOLDNER, M. G. ET LAZARUS, S. S.: *Metabolism*, 1956, 5, N° 6, part II, 894.

## - W -

- (111) WALLANCE OWEN, J. ET HURLOCK, B.: *Lancet*, 1954, 1, 68; WALLANCE OWEN, J.: *Diabetes*, 1956, 5, 248; WALLANCE OWEN, J. ET PLEASE, N.: *N. W., Lancet*, 1955, 2, 583.
- (112) WALLNEFFELS, K., SUMM, H. D. ET CREUTZELDT, W.: in *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 82, 36, 1513-1592.
- (113) WICK, A. M., BRITTON, B. ET GRABOWSKI, R.: *Metabolism*, 1956, 5, 739.
- (114) WILLIAMS, R. H.: *Diabetes*, 1957, 6, 25.
- (115) WILLIAMS, R. H. ET MARTIN, F. L.: *Diabetes*, 1956, 5, 451.

## - Z -

- (116) ZEFFREN, J. L. ET SHERRY, S.: *Metabolism*, 1957, 6, N° 6, p. 504.

## SYMPOSIUMS OU COLLOQUES

## SUR LES SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS ET ANTI-DIABÉTIQUES

## FRANCE

- I - Assises nationales de Médecine sur le Diabète et Discussion, Paris, 30 septembre 1956, in "Assises de Médecine", 1956, 11, N° 6, 333-383.
- II - Les Sulfamidés dans le traitement du Diabète sucré. Colloque sur le Pancréas endocrine, 82<sup>e</sup> Congr. national des Sociétés Savantes, Bordeaux-Libourne, 24-28 avril 1957, 283-290.
- III - Colloque sur le Diabète sucré, 4<sup>e</sup> réunion Endocrinologues de langue française, Paris, 27-29 juin 1957; Masson et Cie, éd., Paris, pages 305-332.
- IV - Colloque sur la chimiothérapie du Diabète sucré, Vals-les-Bains, 19-21 septembre 1957, "Le Diabète", 1957, N° 6, 287.
- V - Colloque sur les hypoglycémiantes de synthèse dans le traitement du Diabète. Journées médicales de France et de l'Union Française, Tours, 12-16 juin 1957; Livre des Rapports, Edition de Médecine Pratique, édit. 1957, Tome I, 107-183; 1957, Tome II, 19-27.
- VI - Colloque sur les Substances hyper et hypoglycémiantes, IV<sup>e</sup> Journées biochimiques Franco-Helvético-Hispano-Italiennes, 13-16 mai 1957, in *Bull. Soc. chim. biol.*, 1957, 39, 1-75.

## ALLEMAGNE

- VII - *Dtsch. med. Wschr.*, 1955, 80, 1449-1460.
- VIII - *Dtsch. med. Wschr.*, 1956, 81, 887-906.
- IX - Aktuelle Diabetesfragen, Symposium in Hamburg, 24 janvier 1957; Georg. Thieme Verlag, éditeur.
- X - *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 82, 36, 1513-1592.
- XI - III<sup>ème</sup> Congrès de la Fédération Internationale du Diabète, 21-25 juillet 1958. Düsseldorf (sous frene).

## BELGIQUE

- XII - Symposium sur les "Drogues hypoglycémiantes" organisé par la Société d'Endocrinologie, Bruxelles, 8-9 décembre 1956; *Ann. Endocrinol.*, 1957, 18, 161-341.

## ETATS-UNIS

- XIII - Sixteenth Annual Meeting of the American Diabetes Association Chicago, 10 juin 1956; in "Diabetes" (The J. amer. Diab. Ass.), 1956, 5, N° 5, 351.
- XIV - Third Lilly Conference on Carbutamide, Indianapolis, Indiana, in "Diabetes" (The J. amer. Diab. Ass.), 1957, 6, N° 1, 1.
- XV - Symposium on Clinical and Experimental Effects of Sulfonylureas, in *Diabetes mellitus*, 5-6 juin 1956, Brook Lodge, Augusta, Michigan; in "Metabolism", 1956, 5, N° 6, Part II, 721-977.

- XVI — Symposium on Insulin, Glucagon and the Oral Hypoglycemic Sulfonylureas. The Clinical Society of the New York Diabetes Association, Inc., 12 octobre 1956; in "Diabetes" (The J. amer. Diab. Ass.), 1957, 6, 221.
- XVII — Symposium on "The Effects of the Sulfonylureas and related compounds in experimental and clinical Diabetes", tenu sous les auspices de l'Académie des Sciences de New York, New York, 14-15 février 1957; Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 71, 1-292.
- XVIII — Seventeenth annual Meeting of the American Diabetes Association, New York City, 2 juin 1957. Oral hypoglycemic agente (Panel Discussion). Diabetes, 1958, vol. 7, N° 1, 53.
- XIX — Cinquième Congrès International de Médecine interne. Philadelphie, 24-26 avril 1958 (sous presse).

#### CANADA

- XX — BZ 55 (Cartutamide experimental and clinical studies of an oral antidiabetic agent. Experimental studies. Canad. med. Ass. J., 1956, 74, 957-998.

#### GRANDE-BRETAGNE

- XXI — Brit. med. J., 1956, N° 4990, 491.

#### ESPAGNE

- XXII — Jornadas médicas Latinas, Madrid, 21-25 avril 1957; Symposium "Sur le traitement du diabète par la nouvelle médication par voie orale". - Compte rendu, p. 177-194.

#### ITALIE

- XXIII — Atti VI. Congr. Soc. Ital. Malattie Ricambio, Milano, 1956.
-

## EFFECT OF OXYTOCIN AND OF ACETAZOLEAMIDE ON THE URINARY EXCRETION OF WATER SODIUM AND POTASSIUM IN THE RAT

E. LABARCA AND H. CROXATTO

*(Laboratorio de Fisiología del Instituto Pedagógico  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.)*

The effects of oxytocic extracts of the neurohypophysis on urinary excretion of sodium, do not seem to depend on the small amounts of vasopressin present in such extracts. Purified extracts retain their oxytocic activity and most of their effect on sodium excretion after treatment with trypsin, enzyme which inactivates vasopressin <sup>(1)</sup>. Furthermore, synthetic oxytocin (Syntocinon) produces effects on urine and sodium excretion similar to that of purified natural oxytocin <sup>(2, 3)</sup>.

The mechanism by which oxytocin increases excretion of sodium and water is not understood, but in view of the fact that it does not seem to influence glomerular filtration, it has been assumed that the hormone modifies reabsorption of these substances.

One possibility is that oxytocin would influence reabsorption of water and electrolytes by a similar mechanism to Acetazaleamide (ACA), a non-mercurial diuretic, i. e. by inhibition of carbonic anhydrase <sup>(4)</sup>. In order to test this hypothesis, the separate and combined effects of ACA and oxytocin on the excretion of water, sodium and potassium were studied in rats.

### METHODS

Several groups of 32 male rats of 160 to 220 grams body weight, were used. They were kept throughout the experiment in metabolism cages, on the same diet poor in salts and composed of dry noodles, meat and fresh carrots. The different groups drank either tap water or a 0.25 or 0.5 per cent sodium chloride solution "ad libitum". Food was withdrawn the day of the experiment, but they had free access to the drinking fluid. The volume of urine excreted and sodium and potassium content of each sample (determined with the Beckman photometer) were determined at two hours interval, starting four hours before, and ending six hours after injection. In some experiments the pH of the urine was determined immediately after collection.

---

Received for publication, november 10th, 1958.

In each experiment and for every dose of ACA, four groups, of 32 rats each, were used. Group 1 was injected with ACA; group 2 with the same dose of ACA plus oxytocin; group 3 with oxytocin and group 4 received an equivalent volume of the  $\text{NaHCO}_3$  solution used to dissolve ACA and served as a control group.

ACA was administered at doses of 0.4, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8 and 20 mg per 100 g body weight. The solution of this drug was freshly prepared before subcutaneous injection. To avoid cumulative effects, the experiments were carried out at intervals of 3 to 4 days and the groups were alternated so that the controls were later injected with ACA or oxytocin. The latter (#) was used at a dose of 50 and 100 mU per rat by subcutaneous injection.

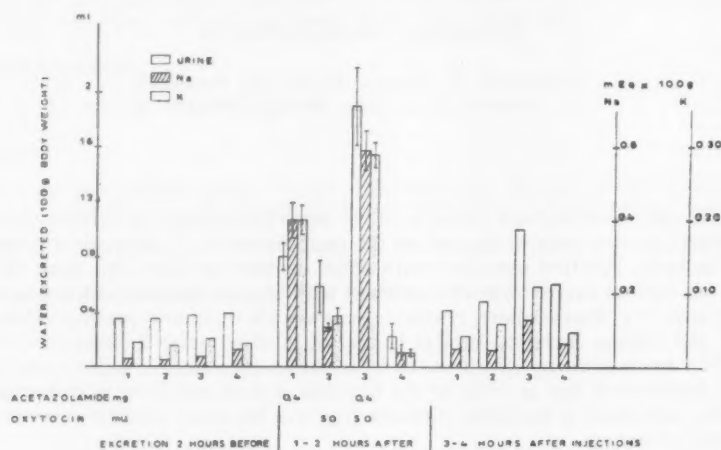


FIG. 1.—Average excretion of urine in ml, and of sodium and potassium in mEq per 100 g body weight in 4 groups of 32 rats each. The determinations were carried out 2 hours before and at the end of the 2nd and 4th hour after injection.

Group 1. Injected with 0.4 mg ACA  
 " 2. " " 50 mU oxytocin  
 " 3. " " 0.4 mg ACA and 50 mU oxytocin  
 " 4. " " solvent used for ACA (control)

The animals drank tap water. The vertical lines on the bars indicate the standard deviation.

In some experiments oxytocin was replaced by vasopressin (#) used at a dose of 100 mU per rat.

In order to compare the results, the values for sodium and potassium excretion were expressed in milliequivalents in 2 hours per 100 g body weight. A preliminary study was undertaken to establish the dose of ACA which produces maximal effects on the excretion of water and electrolytes within two hours following injection. The effect of two successive doses administered at a 6 hours interval was also studied.

Results: *Effects of ACA.* The maximum effect of this drug on the excretion of water, sodium and potassium was observed within two hours following the



injection. The sodium excretion may reach 5 to 10 times the values registered in the two hours preceding the injection. The maximal effect on sodium excretion was obtained with a dose of 12.8 mg. Larger doses, even of 40 mg of ACA, did not produce a more intense response in the two hours following its administration, no matter the level of sodium intake, but the effect was more prolonged; the excretion was not back to normal four hours after administration of this dose. More prolonged effects than those obtained with a single injection (12.8 mg) were observed with 2 injections of 6.4 mg each, administered with a 6 hour interval, but the total amounts of water and electrolytes excreted within the 6 hours following the last injection were not greater than those obtained with a single dose.

*Effect of oxytocin and of the association ACA-oxytocin.* Oxytocin, administered at a dose of 100 mU, regularly produced an increase in the excretion of sodium (3-to 6-fold) and of potassium (2-to 4-fold) in the two hours following injection as compared to the excretion of the period preceding the injection.

The group of rats receiving ACA and oxytocin at the same time has con-

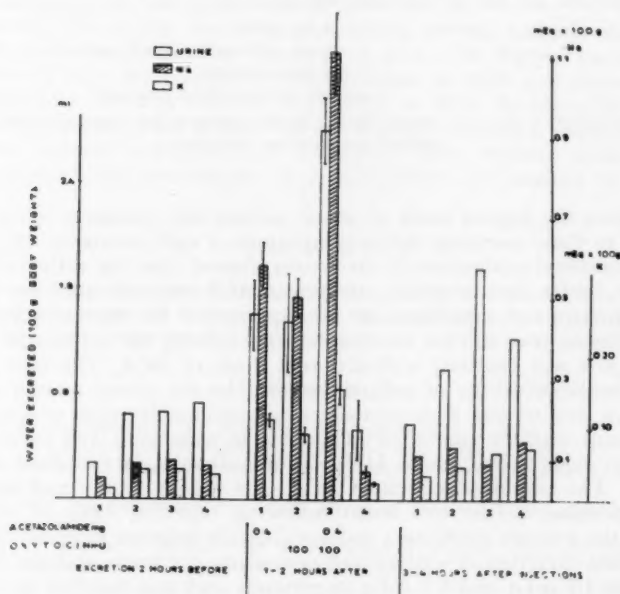


FIG. 2.—Average excretion of urine in ml, and of sodium and potassium in mEq per 100 g body weight in 4 groups of 32 rats each. The determinations were carried out 2 hours before and at the end of the 2nd and 4th hour after injection.

- Group 1. Injected with 0.4 mg ACA  
 " 2. " " 100 mU oxytocin  
 " 3. " " 0.4 mg ACA and 100 mU oxytocin  
 " 4. " " solvent used for ACA (control)

The animals drank a 0.25 per cent sodium chloride solution. The vertical lines on the bars indicate the standard deviation.

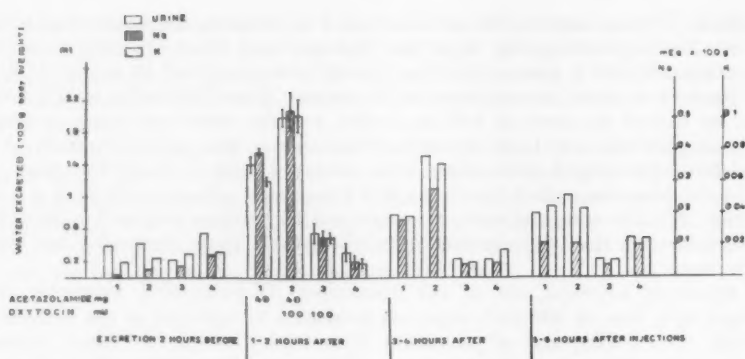


FIG. 3.—Average excretion of urine in ml, and of sodium and potassium in mEq per 100 g body weight in 4 groups of 32 rats each. The determinations were carried out 2 hours before and at the end of the 2nd, 4th and 6th hour after injection.

Group	1.	Injected with	40 mg ACA
"	2.	"	40 mg ACA and 100 mU oxytocin
"	3.	"	100 mU oxytocin
"	4.	"	solvent used for ACA (control)

The animals drank a 0.25 per cent sodium chloride solution. The vertical lines on the bars indicate the standard deviation.

stantly shown the highest levels of water, sodium and potassium excretion when compared to those receiving separate injections of each substance (Fig. 1, 2 and 3). The statistical evaluation of the results showed that the difference between the group under the combined treatment ACA-oxytocin and the ACA and oxytocin groups, was significant for all experiments for the excretion of water and electrolytes ( $t=4.1$ ) for the two hours following the injections. The same type of result was observed with different doses of ACA. The sum of the increase in milliequivalents of sodium excreted by the group treated with ACA plus that of that treated with oxytocin is approximately equal to that observed for the group with the combined ACA-oxytocin treatment. The same effect was observed in experiments where ACA was administered in two doses to prolong its action. The combined effects of ACA (6.4 mg or more) and oxytocin on sodium excretion in the two hours following injection were 10 to 20 times higher in the animals drinking a sodium chloride solution than in the controls. The maximum excretion of sodium and potassium in 2 hours and per 100 g body weight, was 1.7 mEq and 0.3 mEq respectively and was observed in rats drinking 0.5 % sodium chloride and injected with 6.4 mg or more of ACA and 100 mU of oxytocin.

While the administration of ACA produced an alkaline urine, oxytocin did not by itself change the urine pH.

#### DISCUSSION

The action of oxytocin stimulating the excretion of water, sodium and potassium is not decreased whatever the associated dose of ACA may be.

According to Seldin <sup>(5)</sup> the dose of 40 mg of ACA produces a complete inhibition of carbonic anhydrase in the renal tissue for a period of 8 hours. As the effect of oxytocin is observed even with this dose of ACA, one may advance the hypothesis that oxytocin favors the excretion of water and salts by a mechanism that does not depend on carbonic anhydrase.

If one accepts, in agreement with the results of Krause <sup>(6)</sup>, that oxytocin does not influence glomerular filtration in the rat, one would have to assume that this hormone modifies a mechanism of reabsorption or excretion which is not controlled by carbonic anhydrase.

#### SUMMARY

The effect on the urinary excretion of water, sodium and potassium by the separate or combined administration of acetazoleamide (ACA) and oxytocin was studied on several groups of rats. One group was injected with ACA; a second one with ACA and oxytocin; a third one with oxytocin, and a control group, with the solvent used for ACA. ACA was injected at doses from 0.4 to 40 mg and oxytocin, at doses from 50 to 100 mU per rat.

The stimulation of the excretion of water, potassium and sodium, elicited by oxytocin, was not modified by any dose of ACA. The highest excretion was always observed after the combined administration of ACA and oxytocin. The effect in the latter case was additive at any dose of ACA. As the additive effect of oxytocin is observed even at levels of ACA which induces a maximal inhibition of renal carbonic anhydrase, one can assume that oxytocin stimulates the excretion of water and electrolytes by a mechanism independent of carbonic anhydrase.

#### FOOTNOTES

(#) We are indebted to Parke Davis & Co for the generous contribution of a solution of purified oxytocin containing 180 U of oxytocin and 1.8 pressor units per ml and of powdered concentrated vasopressin containing 60 I pressor units and 3 oxytocin units per milligram.

#### REFERENCES

- (1) CROXATTO, H. AND CROXATTO, R.: *Rev. Med. y Aliment.*, 1942, 5, 300.
- (2) BERDE, B. AND CERLETTI, A.: *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1956, 14, 129.
- (3) ROSAS, R., CROXATTO, H. AND NAVARRETE, E.: *IV Congreso Pan Amer. Endocrinol.*, Buenos Aires, 1957.
- (4) MAREN, T. H.: *Pharmacological and Renal Effects of Diamox. Trans., New York Acad. Sci.*, 1952, 15, 1952.
- (5) SELDIN, W. D., RECTOR, C. F. AND FENG, C. H.: *Amer. J. Physiol.*, 1957, 189, 551.
- (6) KRAUSE, E.: *Tesis de Grado, Universidad Católica, Santiago (Chile)*, 1956.

## INFLUENCIA DA ATROFIA DO CORTICE SUPRA-RENAL PRODUZIDA PELO RHOTHANE (DDD), SOBRE A GLANDULA SUBMAXILAR DO CÃO

J. A. OSORIO E A. KRAEMER

(*Instituto de Fisiologia Experimental — Faculdade de Medicina —  
Porto Alegre - Brasil.*)

Desde o seculo passado, quando começaram as investigações sobre as glandulas salivares, se acreditava ser a saliva o unico entre os sucos digestivos controlado exclusivamente pelo sistema nervoso.

A primeira comunicação relacionada com a ação hormonal e a secreção salivar foi feita por Langley (1901), quando estabeleceu que os extratos supra-renais produziam uma forte secreção de todas as glandulas salivares <sup>(1)</sup>.

Em 1940, Lacassagne verificou que os tubulos serosos da glandula submaxilar, do camondongo, eram mais desenvolvidas nos machos que nas femeas <sup>(2)</sup>, demonstrando, mais tarde, que a extirpação dos testiculos produzia a atrofia dos tubulos enquanto as injeções de testosterona restabeleciam a condição normal <sup>(3)</sup>. Neste mesmo ano, Lacassagne e Chamorro observaram que a hipofisectomia produzia uma atrofia mais pronunciada dos tubulos serosos que a castração <sup>(4)</sup>. Este fato foi explicado por Raynaud (1946-47) pela ausencia das secreções supra-renal e testicular. Contudo, os dados deste autor indicam, que o papel das supra-renais é muito pequeno, ou mesmo nenhum <sup>(5, 6)</sup>.

Recentemente, Kahlson e Renvall (1956), verificaram que a hipofisectomia ou a adrenalectomia no gato provocavam acentuadas modificações atroficas da glandula submaxilar <sup>(7)</sup>.

Em consequencia dos resultados discordantes quanto á influencia da glandula supra-renal sobre as glandulas salivares, resolvemos estudar o comportamento da glandula submaxilar do cão pela administração de Rhothane (DDD), pois é sabido desde os trabalhos de Nelson e Woodard (1948-49), que esta droga produz uma atrofia gradual do cortice supra-renal <sup>(8, 9)</sup>.

### MATERIAL E METODOS

Foram utilizados 25 cães de ambos os sexos com pesos entre 5.6 e 14.7 kgs. O grupo testemunha foi constituído de 12 animais dos quais se retira-

vam as glândulas submaxilar esquerda e as duas supra-renais sob anestesia com nembutal endovenoso na dose de 30 mg/kg.

Num grupo de 13 animais tratados com Rhothane (80 mg/kg/dia) cujo tempo de administração variou de 7 a 27 dias, as glândulas foram retiradas da mesma maneira.

As glândulas, depois de cuidadosamente limpas, eram submetidas a uma leve expressão sobre gaze, antes da pesagem e estudo histológico.

#### RESULTADOS

As modificações de peso das glândulas supra-renais e submaxiliares de cães normais e tratados com Rhothane (DDD), são apresentadas nos Quadros I e II respectivamente.

Verifica-se que levando em consideração o peso bruto da glândula (g), os resultados diferem quanto as modificações da relação entre o peso da glândula e o peso corporal (mg/kg). Assim, vemos que a atrofia em gramas das glândulas supra-renais chega a atingir a 61 % baixando para 37 % se analisada por mg/kg. O mesmo se passa com as glândulas submaxiliares pois tomando os valores de peso bruto (g), a diferença entre o termo medio dos animais normais e daqueles que receberam Rhothane vai dar uma atrofia de 42 %, enquanto analisados os resultados em mg/kg as cifras baixam para 31 %. Entretanto em alguns animais, tomados isoladamente, a atrofia das glândulas submaxiliares está próximo a 50 %.

Sob o ponto de vista estatístico, estas diferenças mostraram-se altamente significativas ( $t=5.5$  e  $4.9$ ).

Os animais sacrificados após um periodo de tratamento superior a 15 dias até 27 dias, foram os que apresentaram a maior atrofia das glândulas supra-renais e submaxiliares. Existe uma estreita correlação entre as variações de peso das glândulas como poderá se observar pelas cifras correspondentes.

#### QUADRO I

*Peso da glândula submaxilar esquerda e das duas supra-renais de cães normais.*

Nº	Sexo	P. C.	Supra-renais		Submaxiliares	
			g.	mg/kg.	g.	mg/kg.
7B	♀	7.0	1.050	150	3.482	497
AO3	♀	7.5	1.000	133	3.300	440
AO2	♀	8.5	1.200	141	3.050	358
AO1	♀	9.5	1.600	167	5.000	526
5B	♀	11.5	1.680	146	8.520	740
2B	♀	12.0	1.650	137	7.870	656
AO4	♂	8.0	1.220	152	4.590	574
AO5	♂	9.2	1.723	187	6.100	663
AO6	♂	10.2	1.470	144	6.230	610
A1	♂	11.5	1.370	119	5.820	506
A2	♂	13.3	2.020	152	8.870	666
A3	♂	14.7	1.736	118	9.840	668
T. M.		10.2	1.476	145	6.056	575
		± 0.7	± 0.016	± 5.5	± 0.664	± 32.3

## QUADRO II

*Modificações de peso da glandula submaxilar esquerda e das supra-renais de cães tratados com Rhothane (DDD).*

Nº	Sexo	P. C.	Supra-renais		Submaxilares		Dose (gramas) Tempo (dias)
			g.	mg/kg.	g.	mg/kg.	
6A	♀	6.8	0.800	117	2.180	320	13.8/27
7A	♀	7.5	0.340	46	3.325	443	13.2/27
3A	♀	7.7	0.520	67	2.320	300	13.6/27
4	♀	8.4	1.250	152	3.350	390	12.0/7
1A	♀	8.9	0.900	101	3.670	410	22.9/21
2A	♀	9.1	0.720	79	4.100	450	14.4/19
5A	♀	9.5	0.670	70	3.146	331	13.5/15
2	♀	10.3	1.263	122	4.442	420	14.0/10
16	♂	5.6	0.400	71	2.280	407	8.5/11
3	♂	8.5	0.780	92	2.900	341	13.0/10
15	♂	8.8	0.760	86	3.730	424	6.9/15
1	♂	10.5	1.170	117	5.000	476	14.0/7
12	♂	11.5	0.928	81	5.430	472	10.1/24
			8.0	0.577	92	3.528	398
			± 0.5	± 0.069	± 7.9	± 0.282	± 16.2

Pelo estudo histológico das glandulas supra-renais (10), observou-se atrofia das camadas corticais com extensão variável em relação com a dose administrada e, com o tempo de tratamento. Nas etapas iniciais aparecem alterações citotóxicas localizadas nas camadas fascicular e reticular, constituindo as lesões no aparecimento de grandes vacuolos no citoplasma e picnose nuclear. Progressivamente, se produz fragmentação dos cordões celulares da camada fascicular, bem como da reticular com intensas lesões de necrobiose. Finalmente, se altera também a camada glomerular como aconteceu nos animais que apresentavam lesões mais severas, nos quais todas as células do cortice tinham nucleos picnóticos e desintegração do citoplasma, existindo também congestão dos sinusóides e exudação leucocitaria. Em alguns casos, as lesões alcançaram as células da medular no limite com o cortice.

Quanto á glandula submaxilar observaram-se alterações citotóxicas nas células dos acinos glandulares e no epitélio dos canaliculos intra-lobulares, consistindo principalmente em picnose nuclear de evolução paralela a que se observou no cortice supra-renal. Os grandes canais inter-lobulares apareceram muito dilatados com acumulo de material de secreção. (Fig. 1).

## DISCUSSÃO

Apezar dos resultados obtidos por Raynaud indicarem que o papel das glandulas supra-renais é muito pequeno, ou mesmo nenhum (5, 6) sobre a secreção salivar, em 1901 Langley já demonstrava haver uma forte secreção das glandulas salivares pela administração de extratos supra-renais (1) e, em 1920, Hämmerli relatava a observação que fez na autopsia de um homem com acentuada hiper-



trofia das glandulas parotida e submaxilar associadas com a hipertrofia das glandulas supra-renais <sup>(11)</sup>.

Recentemente, esta relação foi melhor estabelecida, através do trabalho de Kahlson e Renvall quando realizando a adrenalectomia cirurgica em gatos, demonstraram haver uma grande redução de peso das glandulas submaxiliares <sup>(7)</sup>.

No presente trabalho, podemos observar a intima relação entre a porção cortical das glandulas supra-renais e a glandula submaxilar do cão pela administração de Rhothane (DDD). Esta droga, provocando uma atrofia gradual das camadas corticais da glandula suprarenal, permite o controle da insuficiencia cortico-adrenal e, conseqüentemente, das modificações na glandula submaxilar, que são bem caracterizadas pelo estudo histologico da glandula.

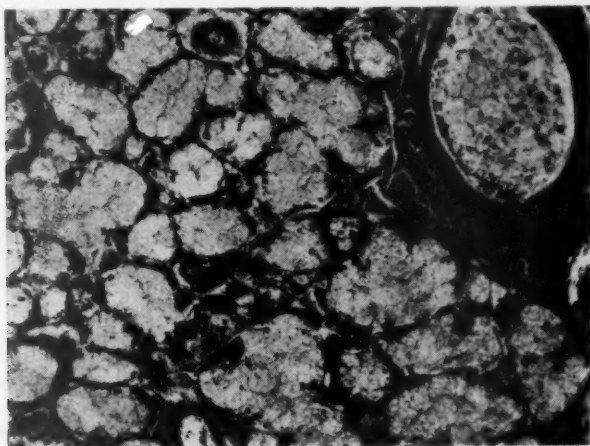


FIG. 1. — Glandula submaxilar (cão nº 12). Alterações citotóxicas nas células dos acinos glandulares e no epitélio dos canaliculos intra-lobulares. Dilatação dos grandes canais interlobulares com acúmulo de material de secreção (H. E. x 240).

Analisando os nossos resultados e comparando com aqueles obtidos por Kahlson e Renvall no gato, verifica-se que conseguimos um maior grau de atrofia da glandula submaxilar, pois enquanto temos pela administração de Rhothane (DDD) uma atrofia de 42% considerando o peso bruto e, de 31% tomando em mg/kg, aqueles autores através da adrenalectomia cirurgica chegam a um resultado de 25% e 28% respectivamente. É bem verdade, que tanto num como noutro trabalho, verifica-se que tomando alguns animais isoladamente estas cifras podem chegar até 50%.

Vê-se, assim, que segundo o tempo de tratamento com o Rhothane pode-se conseguir modificações mais profundas, que por meio do processo cirurgico.

De acordo com alguns trabalhos onde foi estudada a influencia de outras glandulas de secreção interna sobre a secreção salivar, poderemos admitir que exista realmente uma inter-relação hormonal participando no mecanismo de

ação das glândulas salivares, más tendo como fator principal os hormonios cortico-adrenais.

Nos trabalhos de Lacassagne e Chamorro <sup>(4)</sup> e de Raynaud <sup>(5,6)</sup> nos quais são salientadas as ações do testículo e da hipófise para o controle das glândulas salivares, vemos também que os hormonios cortico-adrenais podem estimular os tubulos serosos, até certo ponto. Acreditamos que a pequena influencia das supra-renais encontrada por estes autores, seja devido á especie animal com que trabalharam pois é sabido que o rato desenvolve com facilidade supra-renais accessorias, não acontecendo o mesmo com o gato e o cão. Por este motivo, talvez, os resultados apresentados por Kahlson e Renvall, assim como os nossos, possam salientar melhor o papel das supra-renais sobre as glândulas salivares.

Uma vez demonstrada a influencia das glândulas de secreção interna no mecanismo da secreção salivar, não seria difícil de admitir a influencia do sistema endocrino sobre as glândulas salivares.

#### SUMARIO E CONCLUSÕES

Pela administração de Rhothane (DDD), é estudada a influencia da atrofia do cortice supra-renal sobre a glândula submaxilar do cão.

Segundo o tempo de administração da droga verifica-se que as modificações da glândula submaxilar são mais acentuadas do que aquelas produzidas pela adrenalectomia cirurgica.

Admite-se a existencia de uma inter-relação hormonal no mecanismo da secreção salivar tendo como fator principal os hormonios cortico-adrenais, bem como a participação das glândulas salivares no sistema endocrino.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Pesquisas do Brasil a ajuda prestada na realização deste trabalho, bem como á Rhom & Haas Company de Philadelphia, EE. UU. pelo generoso suprimento de Rhothane.

Tambem queremos agradecer ao Dr. Adolfo Cardeza do Instituto de Biologia e Medicina Experimental de Buenos Aires pelo estudo histologico realizado neste trabalho e ao Dr. Edgar M. Wagner pela parte de estatística.

#### BIBLIOGRAFÍA

- (1) LANGLEY, J. N.: *Physiol.*, (Lond.) 1907, 27, 237.
- (2) LACASSAGNE, A.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1940, 133, 180.
- (3) LACASSAGNE, A.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1940, 133, 227.
- (4) LACASSAGNE, A. E CHAMORRO, A.: *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 1940, 134, 223.
- (5) RAYNAUD, J.: *Ann. Endocr.*, 1946, 7, 208.
- (6) RAYNAUD, J.: *Ann. Endocr.*, 1947, 8, 359.
- (7) KAHKSON, G. E RENVALL, S.: *Acta physiol. scand.*, 1956, 37, 150.
- (8) NELSON, A. A. E WOODARD, G.: *Fed. Proc.*, 1948, 7, 277.
- (9) NELSON, A. A. E WOODARD, G.: *Arch. Path.*, 1949, 48, 387.
- (10) OSORIO, J. A. E KRAEMER, A.: *Acta physiol. lat.-amer.*, 1958, 8, 397.
- (11) HÄMMERLI, A.: *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1920, 133, 111.

## ON THE MECHANISM OF "EXTERNAL INHIBITION"

MAURICIO RUSSEK (\*)

### INTRODUCTION

IN THE conclusions of the Colloquium on Conditioning and EEG held in Marseille in 1956 a hypothesis on the mechanism of "external inhibition" was emitted: external inhibition is due to the blocking of the afferent signals from the conditional stimulus at the first peripheral synapse by impulses coming from the reticular formation, which is mobilized by collaterals of the afferent pathway of the inhibitory stimulus; during external inhibition the cerebral cortex must be activated because the EEG is desynchronized (arousal reaction). This hypothesis was based on the facts about the inhibition obtained in the retina, acoustic nerve and spinal chord with reticular or afferent stimulation (Galambos, 1944, 1956; Granit, 1955; Jouvet & Hernandez Peon, 1956; and others), but evidence of the actual state of the cortex during external inhibition was lacking.

On the other hand, a blocking of the afferentation from the conditional stimulus could hardly explain the dis-inhibition of a differentiated stimulus during external inhibition, because in this case, the afferent signals undoubtedly arrive to the cortex, but they produce their former excitatory effect instead of the more recently acquired inhibitory action.

It was interesting to try the external inhibition on a conditional reflex "deprived of an afferent pathway to the cortex", that is, using an electrocortical stimulus as the conditional signal.

### METHOD

The work was done in a cat with chronic electrodes in the suprasylvian and acoustic areas, implanted extradurally six months before the experiments started.

The experiments were carried on with the cat isolated in a small conditional reflex chamber, fixed to a stand similar to those used with dogs.

The conditional stimulus was a 3 V. alternating current shock applied through the implanted electrodes; the initiation of the conditional stimulus triggered an electronic delay that connected the unconditional stimulus after a 5 sec.

(\*) This work was done at the Institute Marey, College de France. Paris.

The present address of the author is Laboratory of Mammalian Physiology, National School of Biological Sciences. I. P. N. Mexico, D. F.

Received for publication, april 15, 1959.

interval; the unconditional stimulus consisted of a 12 V. alternating current shock applied to the left hind leg, and it was cut off by the movement of the leg, so when the conditioning was established the animal did not receive any unconditional shock in the reinforcements ("avoiding reaction").

The movement of the leg was recorded in a kymograph by means of a metallic piston communicated to a Marey drum. The unconditional stimulus was indicated by an electromagnetic signal connected in series with the stimulator and the switch actioned by the cat's leg, providing an unmistakable evidence of conditioning, because no mark appeared when the cat had performed a conditional movement and opened the switch before the moment when the unconditional shock should be applied.

The external inhibition was produced by a strong acoustical stimulus (the sound of a trumpet).

### RESULTS

During the first applications of the nociceptive stimulation to the leg, instead of flexion, extension of the four legs and head was produced, and the cat seemed to be in a state of hypnosis. It was necessary to flex the leg passively several times (six) during the stimulation (to open the switch and cut the stimulus with this passive movement), to obtain a constant flexion reflex. So, the choice of an avoiding reaction was justified. The latency of the leg movement was at the beginning quite long (5-14 sec.), but after 11 trials more it came to be very short (less than 0.25 sec., like in fig. 1 b and 3 b). At this stage the conditioning was started.

After 10 combinations of the electrocortical conditional stimulus (3 V. alternating current) applied to the suprasylvian area with the nociceptive stimulation of the leg, applied 5 sec. later, the cat began to move the leg before the application of the unconditional shock, thus, "avoiding" the nociceptive stimulus. This conditional avoiding reaction was stabilized after 21 reinforcements, reaching an average latency of 2.5 sec. (Fig. 1 a & c and 3 a).

When this was achieved, the cortical conditional stimulation, was tried during the action of a new strong acoustical stimulus (trumpet): no conditional movement was performed in 6 sec. (Fig. 1 b). In other words, the conditional reflex was completely inhibited by the "external inhibition" elicited by the strong sound. The unconditional reflex was not affected. It is interesting to compare the complicated multi-phasic conditional movements (Fig. 1 a & c) with the simple twitch-like unconditional movement performed during the external inhibition (Fig. 1 b).

As the electrocortical stimulus was applied extradurally it was possible that the conditional effect was not due to the stimulation of the cortex, but to the signals of the receptors localized in the nearby skin and periosteum, or in the dura itself. To discard the first possibility a stimulus three times stronger than the one used as conditional signal was applied between skin and bone in the region where the electrodes were implanted. As can be seen in Fig. 2 a there was no conditional response. To discard the dura as origin of the conditional response, the stimulus was applied to a different cortical area (Acoustical), some two or three millimeters from the conditional point (suprasylvian area) and it had no effect at all (Fig. 2 b). Two points situated at such a small distance in a receptor field, specially interoceptive, would have the same con-

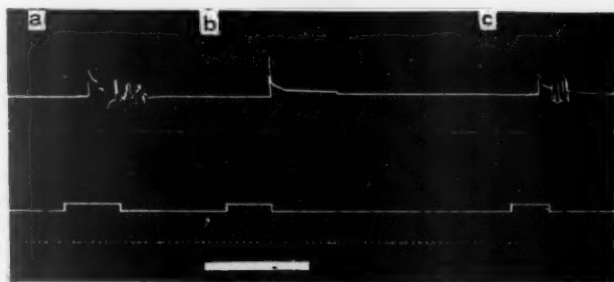


FIG. 1. — Effect of external inhibition on the electrocortical conditional reflex (conditional stimulus: 3 V. a.c. applied to the suprasylvian area). The records, in descending order, are: leg movements, unconditional stimulus to the leg (12 V. a.c.), conditional stimulus to the cortex, time: 1 sec. The white horizontal bar in b signals the application of external inhibition (sound of a trumpet). In a and c there was a conditional movement (no unconditional-shock signal). In b, there was no conditional movement, only the unconditional one following the shock to the leg.

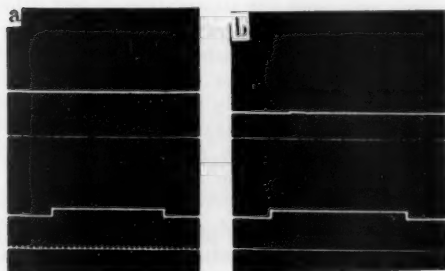


FIG. 2. — Stimulation of skin and periosteum in the vicinity of the conditional cortical area (a) and of the dura a few millimeters away from the conditional area (b). The stimulus in a was 9 V. a.c. applied between skin and bone; in b, 3 V. a. c. to the acoustical area applied for the first time. Records as in Fig. 1.

ditional effect, (generalization), but if the conditional reflex was initiated in the cortex itself, the stimulation of a different cortical area would be equivalent to the stimulation of a different analyzer.

To obtain a conditional flexion from the acoustic area it was necessary to reinforce four times the electrocortical stimulus with the unconditional nociceptive stimulation. This conditional reflex was also inhibited by the sound of the trumpet (Fig. 3).



FIG. 3.—Same as in Fig. 1 but conditional stimulus applied to the acoustic area.

#### DISCUSSION

Gantt (1937) and Loucks (1938) showed in dogs that the electrical stimulation of any cortical region could be used as conditional stimulus. Giurgea (1953) reports that a conditional movement, obtained in dogs combining the stimulation of the motor area with the stimulation of any other area, was inhibited by "external inhibition". In the present paper it was shown that an avoiding reaction conditioned to an electrocortical stimulus is suppressed during "external inhibition". This fact, together with Giurgea's, are against the hypothesis that external inhibition is due only to the blocking of the first synapse in the afferent pathway, because the electrocortical conditional stimulus is applied far "upstream" from any afferent synapse. So, it must be concluded that external inhibition can interrupt the transmission of impulses from a cortical region to the peripheral muscular apparatus.

On the other hand, Anokhin has observed that the movements elicited by electrical stimulation of the cortical motor area are not affected during EEG desynchronization produced by nociceptive stimulation of the skin (external inhibition). It seems, therefore, that external inhibition blocks the transmission between the conditional cortical area and the motor area.

It has been shown (Russek, 1958 a), that during the desynchronization of the EEG caused by strong peripheral stimuli, an electrocortical after-discharge is greatly reduced. For this and other facts (Russek, 1958 b), it was suggested that the desynchronization might be the manifestation of active cortical inhibition.

In conclusion, there is no reason to assume that during the application of a new strong peripheral stimulus, all the cortex is activated (arousal reaction) just because the EEG is desynchronized and that external inhibition is solely due to blocking of the first afferent synapses. Perhaps some small specific areas of the cortex are actually activated during the so-called arousal reaction (the areas related with the orientation reflex), but the majority of the cortex is really inhibited, and desynchronization in it probably means the "activation" of inhibitory interneurons.



## SUMMARY

1. — A motor defense avoiding reaction was conditioned to the electrical stimulation of the suprasylvian area.

2. — It was shown that neither the stimulation of the skin and periosteum close to the conditional cortical area (suprasylvian) nor the stimulation of the dura a few millimeters away (acoustical area) could elicit the conditional movement; this provided evidence against the possibility that the conditional shock was stimulating receptors localized in the structures adjacent to the cortical area.

3. — To obtain a conditional movement from the acoustical area it was necessary to reinforce its stimulation with the nociceptive unconditional stimulus several times.

4. — Both conditional reflexes (from the suprasylvian and acoustic areas) were completely inhibited during the application of a new strong acoustic stimulus (external inhibition).

5. — These facts show that external inhibition is not due only to the blocking of the first peripheral synapses (as is supposed by some authors), but has a cortical inhibitory effect.

## ACKNOWLEDGMENT

I want to express my deep gratitude to Prof. A. Fessard and Dr. P. Buser for the opportunity they gave me of working in their Institute.

## REFERENCES

- ANOKHIN, P. K.: (*personal communication*).  
GALAMBOS, R.: *J. Neurophysiol.*, 1944, 7, 287.  
GALAMBOS, R.: *Communication to the XX<sup>th</sup> Inter. Physiol. Congress.*, Brussels, 1956.  
GANTT, H. W.: *Amer. J. Physiol.*, 1937, 119, 313.  
GASTAUT, H., ROGER, A. & REGIS, H.: *Communication to the XX<sup>th</sup> Inter. Physiol. Congress.*, Brussels, 1956.  
GIURGEA, C.: *Stud. cercet. Fisiol. Neurol.*, 1953, 4, 41; *Communications XX<sup>th</sup> Inter. Physiol. Congress.*, Brussels, 1956, 1013.  
GRANT, R.: *Receptors and sensory perception*, Yale univ. Press., 1955.  
JOUVET, M. & HERNANDEZ-PEON, R.: *Electroenceph. clin. Neurophysiol., Suppl.*, 1957, 6, 39; *Colloquy on Conditioning and EEG.* Marseille, 1956.  
LOUKS, R. B.: *J. comp. Psychol.*, 1938, 25, 315.  
RUSSEK, M.: *Physiol. bohemosl.*, 1959, 8, 211.  
RUSSEK, M.: *Physiol. bohemosl.*, 1959, 8, 221.

## VASCULAR REACTIVITY OF RATS WITH DESOXYCORTICOSTERONE AND METACORTICOID HYPERTENSION \*

E. A. CARLINI, (\*\*) A. H. SAMPAIO (\*\*\*) AND A. C. M. PAIVA (\*\*)

(Laboratórios de Farmacologia e Bioquímica, Escola Paulista de Medicina, Caixa Postal 12993, São Paulo, Brasil.)

Prolonged treatment of rats with desoxycorticosterone acetate (DCA) results in the development of chronic hypertension<sup>(1)</sup>, which persists after the hormone treatment is discontinued (*metacorticoid-hypertension*)<sup>(2, 3, 4)</sup>. This has led several authors to investigate the effect of acute and chronic treatment with DCA on vascular reactivity. Among those who studied the effect of acute treatment, Raab, Humphreys and Lepeschkin<sup>(5)</sup> found that men submitted to short periods of treatment with DCA became significantly more sensitive to the pressor effects of adrenaline and nor-adrenaline. A potentiation of adrenaline was also found by Vanatta and Cottle<sup>(6)</sup> in dogs after venous infusion of DCA, but Silva and Croxatto<sup>(7)</sup> did not obtain increased responses to adrenaline and angiotensin<sup>(8)</sup> in rats similarly treated.

The effect of chronic treatment with DCA was studied in rats and dogs by Masson, Page and Corcoran<sup>(9)</sup>, who found no significant increase in response to adrenaline, angiotensin or renin. Sturtevant<sup>(10)</sup>, however, found that metacorticoid-hypertensive rats were significantly more sensitive than normotensive rats to the pressor effects of several drugs.

In all the studies mentioned above, the method used for evaluation of vascular reactivity was the blood pressure response to administration of pressor drugs. However, in view of the disagreement among the reported results, it seemed to us that more information could be gathered about this problem by the use of a

(\*) This work was subsidized by the Conselho Nacional de Pesquisas, Brasil, and the Rockefeller Foundation.

(\*\*) With Fellowships from the Conselho Nacional de Pesquisas, Brasil.

(\*\*\*) From the Department of Medicine, Escola Paulista de Medicina.

Received for publication, March 15, 1959.

more direct method for the evaluation of vascular reactivity, namely, the response of a perfused portion of the vascular system to pressor drugs.

In the present paper we report the results of a study of DCA-hypertensive and metacorticoid-hypertensive rats, whose vascular reactivity was estimated by both the blood pressure and the perfusion methods.

#### MATERIAL AND METHODS

Fifty four rats of both sexes, weighing from 50 to 90 grams, were nephrectomized unilaterally under pentobarbital sodium anesthesia (60 mg/kg body weight). Twenty nine of these animals were implanted subcutaneously with two 20 mg DCA pellets, while the others were kept as controls. All the animals drank a 1% sodium chloride solution instead of water. Twice a month the blood pressure was measured with the plethysmographic method of Williams, Harrison and Grollman <sup>(11)</sup> as modified by Magaldi <sup>(12)</sup>.

In all animals, the vascular reactivity was measured by the determination of sensitivity to two vasoactive substances: 1-adrenaline bitartrate (Winthrop-Stearns Inc.) and a crude preparation of angiotensin. The comparisons between the responses of different groups were made with the *t* test and  $p = 0.05$  was taken as the level of significance.

About thirty to forty days after the operation, when the blood pressure of the DCA-treated rats was at hypertensive levels (*DCA-hypertension*) we determined the vascular sensitivity of treated and control animals to adrenaline and angiotensin using two methods: 1) the pressor response measured directly from the carotid artery in six control and six hypertensive rats; 2) the reduction of flow in the perfused hindquarters of eight control and eight DCA-hypertensive rats. About five and a half months after the beginning of the experiment (*metacorticoid-hypertension* <sup>10, 13</sup>), the sensitivity of the surviving animals to adrenaline and angiotensin was determined by the pressor response in four control and three hypertensive rats, and by the perfused hindquarters' method in seven control and four hypertensive rats. Eight of the treated animals died before they could be used for these determinations.

*Direct blood pressure* was recorded from a mercury manometer connected to a glass cannula inserted in the carotid artery of the rat under urethane anesthesia (1.5 g/kg body weight, intraperitoneally). Injections were made through a plastic cannula introduced in one external iliac vein. Before the assay, 500 International Units of heparin and 1 to 2 mg of pentolinium bitartrate (Ansolsen) were injected. Injections of adrenaline (0.2 and 0.4 micrograms) and angiotensin (0.05 and 0.1 Goldblatt Units) were administered at intervals of approximately five minutes. Two or three injections of each dose were made and the average pressor response was estimated.

*Perfusion of the rat's hindquarters* was made by the technique described by Burn <sup>(14)</sup>, but the Tyrode solution used for perfusion was previously warmed by passing through a glass coil immersed in a 40°C bath, and the flow was measured by counting the drops from a plastic tube inserted in the vena cava. A Mariotte's flask maintained the perfusion pressure at 23 mm Hg in all experiments. After 15 minutes of initial flow, adrenaline and angiotensin were injected in doses of 0.1 and 0.2 micrograms and 0.1 and 0.2 Goldblatt Units, respectively, and the percentage reduction of flow was calculated for each injection. The time interval between two injections was ten minutes.

## RESULTS

All the rats treated with DCA were hypertensive by the 30th day of the experiment and the hypertension persisted up to the 160th-170th day when the last animals were killed. The average indirect blood pressures of the rats killed on the 30th-40th days and on the 160th-170th days of the experiment, are shown in tables I and II. It may also be noted on table I that direct measurement of the carotid blood pressure of either control or treated rats under urethane anesthesia, gave lower values than those obtained indirectly with the plethymographic method.

With the blood pressure method (Table I) it was found that the response of DCA-hypertensive and metacorticoid-hypertensive rats to adrenaline and angiotensin was increased in comparison with the controls; the only exception was the response of the DCA-hypertensive rats (group II) to 0.05 units of angiotensin which was not significantly increased at the 5% level of significance.

On the other hand, results obtained with the perfusion method (Table II) do not show any increase in the reactivity of the DCA-hypertensive or the metacorticoid-hypertensive rats, when they are compared with the early control group (group I, Table II). The significant difference in reactivity towards angiotensin between the metacorticoid-hypertensives (group IV) and the late controls (group III) is due to an unexpected decrease in reactivity of the control rats as can be seen by a comparison between groups I and III. The control animals also showed a tendency to have a larger initial perfusion flow than the DCA-treated ones.

## DISCUSSION

Chronic treatment of rats with DCA has led to an increased response of the animals' blood pressure to administration of adrenaline and angiotensin. The augmentation of sensitivity to these pressor drugs was present in the early stages of the experimental hypertension (30-40 days of treatment) and persisted in the metacorticoid phase, 160 to 170 days after the subcutaneous implantation of the DCA pellets. However, the vascular reactivity, as measured by the response of the perfused vessels of the rat's hindquarters, was not significantly altered in the DCA- or metacorticoid-hypertensive rats.

Previous determinations of the vascular reactivity of DCA-treated animals have been made by studying the response of the anesthetized animals to intravenous injections of pressor substances. This does not seem to be the method of choice for the assessment of vascular reactivity, in view of the multiplicity of factors that participate in the regulation of blood pressure. This view is corroborated by our results: the increased sensitivity of DCA-treated rats to adrenaline and angiotensin was observed only in the whole animals, but not in the perfused hindquarters, although it must be emphasized that the vascular reactivity of the perfused hindquarters' vessels does not necessarily represent that of the entire circulatory system. Our results agree with those recently published by Redleaf and Tobian<sup>(15)</sup> in which it is shown that the isolated aorta of hypertensive rats is not "hyper-responsive" to noradrenaline.

We have no explanation yet for the unexpected signs of vascular relaxation and the decrease in vascular reactivity of the control animals, kept on 1% NaCl solution instead of drinking water for five and a half months after unilateral nephrectomy.

TABLE I

*Pressor response of normotensive, DCA-hypertensive and metacorticoid-hypertensive rats to adrenaline and angiotensin*

Groups	I Controls	II DCA- hypertensive	III Controls	IV Metacorticoid- hypertensive
No. of Rats	6	6	4	3
Days of Treatment	30-40	30-40	160-170	160-170
Indirect Blood Pressure <sup>1</sup>	102±7.5	177±8.1	106±10.2	165±5.0
Direct Blood Pressure <sup>2</sup>	69±16.3	86±16.6	56±7.4	106±26.8
Adrenaline, 0.2 µg <sup>3</sup>	27±6.1	37±6.7	26±6.2	49±12.1
Adrenaline, 0.4 µg <sup>3</sup>	44±8.0	68±14.7	42±8.7	77±13.5
Angiotensin, 0.05 G. U. <sup>3,4</sup>	24±7.9	35±14.9	16±2.4	35±7.5
Angiotensin, 0.1 G. U. <sup>3,4</sup>	39±12.0	57±16.5	23±4.5	49±12.1

(1) Measured plethysmographically in the unanesthetized animal: average ± standard deviation.

(2) Measured in the carotid artery of the anesthetized animal: average ± standard deviation.

(3) Increase of blood pressure in mm Hg ± standard deviation.

(4) G. U., Goldblatt Units.

TABLE II

*Perfused hindquarters of normotensive, DCA-hypertensive and metacorticoid-hypertensive rats: Initial flow and responses to adrenaline and angiotensin*

Groups	I Controls	II DCA- hypertensive	III Controls	IV Metacorticoid- hypertensive
No. of Rats	8	8	7	4
Days of Treatment	30-40	30-40	160-170	160-170
Indirect Blood Pressure <sup>1</sup>	105±7.5	185±28.7	100±12.2	155±6.7
Initial Flow <sup>2</sup>	83±15.8	75±10.8	94±18.5	71±14.9
Adrenaline, 0.1 µg <sup>3</sup>	37±7.1	37±10.6	28±6.0	35±4.9
Adrenaline, 0.2 µg <sup>3</sup>	54±8.3	63±5.6	41±10.9	54±19.6
Angiotensin, 0.1 G. U. <sup>3,4</sup>	25±4.9	27±5.2	19±3.9	29±3.5
Angiotensin, 0.2 G. U. <sup>3,4</sup>	40±2.5	43±8.8	26±7.9	44±10.5

(1) Measured plethysmographically in the unanesthetized animal: average ± standard deviation.

(2) Drops per minute ± standard deviation.

(3) Percentual reduction of flow: average ± standard deviation.

(4) G. U., Goldblatt Units.

## SUMMARY

The vascular reactivity of normotensive, DCA-hypertensive and metacorticoid-hypertensive rats was studied by their response to adrenaline and angiotensin in two different ways: pressor response of the anesthetized animal and reduction of flow in the perfusion of the rat's hindquarters vessels. While increased sensitivity to the pressor drugs was detected with the first technique, no alteration was found with the second.

The control uninephrectomized rats, drinking 1% NaCl solution for five and a half months showed a decrease in sensitivity to angiotensin.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors are indebted to Prof. J. Leal Prado for his valuable advice and helpful criticisms.

## REFERENCES

- (1) SELYE, H., HALL, C. E. AND RAWLEY, E. M.: *Canad. med. Ass. J.*, 1943, 49, 88.
- (2) FRIEDMAN, S. M. AND FRIEDMAN, C. L.: *Canad. med. Ass. J.*, 1949, 61, 596.
- (3) PRADO, J. L.: *Estudos sobre hipertensão hormonal experimental*, Thesis. Impressora Ipsis, S. A., São Paulo, 1950.
- (4) SELYE, H. AND HORAVA, A.: *Second annual report on stress*, Acta Inc., Montreal, 1952.
- (5) RAAB, W., HUMPHREYS, R. J. AND LEPESCHKIN, E.: *J. clin. Invest.*, 1950, 29, 1397.
- (6) VANATTA, J. C. AND COTTLE, K. E.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 181, 119.
- (7) SILVA, V. AND CROXATTO, H.: *Acta physiol. lat. amer.*, 1950, 1, 46.
- (8) BRAUN MENENDEZ, E. AND PAGE, I. H.: *Science*, 1958, 127, 242.
- (9) MASSON, G. M. C., PAGE, I. H. AND CORCORAN, A. C.: *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1950, 73, 434.
- (10) STURTEVANT, S. M.: *Amer. Heart J.*, 1956, 52, 410.
- (11) WILLIAMS, J. R., HARRISON, T. R. AND GROLLMAN, A.: *J. clin. Invest.*, 1939, 18, 373.
- (12) MAGALDI, J. B.: *Hipertensão arterial experimental do rato*. Thesis. Emp. Gráfica "Revista dos Tribunais", São Paulo, 1945.
- (13) PRADO, J. L., PICARELLI, Z. P., KUPPER, R., PRADO, E. S. AND VALLE, J. R.: *Circulat. Res.*, 1954, 2, 359.
- (14) BURN, J. H.: *Practical Pharmacology*, Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1952.
- (15) REDLEAF, D.: AND TOBIAN, L.: *Circulat. Res.*, 1958, 6, 185.



SEGUNDO CONGRESO  
de la  
SOCIEDAD MEXICANA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS

(Monterrey, N. Leon.) Enero 22, 23 y 24, 1959.

**Inhibición simpática periférica por los digitálicos en los nodos seno-auricular y aurículo-ventricular.** J. ACEVES, C. MÉNDEZ Y R. MÉNDEZ. (*Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología, México, D. F.*).

EN perros anestesiados y con el corazón denervado los glicósidos cardíacos digitoxina y acetildigitoxina producen una disminución de la respuesta cronotrópica de la adrenalina en los nodos seno-auricular y aurículo-ventricular. También disminuyen el efecto acelerador de la estimulación simpática en dichas estructuras nodales.

Esta afirmación emerge de los hechos siguientes:

1) Los mencionados glicósidos administrados en dosis superiores al 30 por ciento de la letal producen una disminución constante de las respuestas al efecto cronotrópico positivo de cualquier dosis de adrenalina inyectada. De esta manera, las curvas de concentración-acción obtenidas en presencia del digitálico quedan por debajo de las curvas testigo. Y al multiplicar las ordenadas de los puntos de la curva encontrada después del digitálico por un número determinado, mayor que la unidad, los valores encontrados coinciden con los de la curva testigo. Esta acción inhibitoria de los glicósidos cardíacos aumentó con la dosis empleada.

2) La acción de los digitálicos sobre el efecto cronotrópico positivo obtenido por estimulación de las fibras postganglionares del ganglio estrellado se manifiesta con las características descritas en el apartado anterior.

Los resultados que se esbozan nos llevan a la conclusión de que la digitoxina y la acetildigitoxina disminuyen la reactividad de los nodos seno-auricular y aurículo-ventricular a la acción de la adrenalina y de la estimulación simpática.

**La morfología del potencial H y algunos factores que la modifican.** J. ALANÍS, E. LÓPEZ Y J. PULIDO. (*Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología, México, D. F.*).

Teniendo en cuenta que en el corazón de algunos mamíferos la iniciación de los impulsos ventriculares requiere normalmente la activación previa del haz de His, evidenciada por el potencial H <sup>(1)</sup>, se creyó conveniente estudiar éste para conocer su morfología, duración y amplitud, con objeto de determinar las posibles relaciones entre las mencionadas características y la iniciación de la actividad ventricular.

Los experimentos se efectuaron en corazones de perro, perfundidos con la sangre de otro animal, siguiendo la técnica descrita en un trabajo previo <sup>(1)</sup>. Como electrodos de registro se emplearon unas micropipetas de vidrio elaboradas de acuerdo con las técnicas de Ling y Gerard <sup>(3)</sup> y Hoffmann <sup>(2)</sup>, con diámetro en la punta de 4 a 16 micrones. Los registros oscilográficos se obtuvieron de un punto intacto contra uno lesionado, haciéndolos pasar previamente por un pre-amplificador acoplado directamente (D. C.). Para localizar la lesión en el haz de His se emplearon generalmente las micropipetas de mayor diámetro. El electrograma ventricular fué eliminado, en la mayoría de los experimentos, seccionando el haz de His por debajo de los electrodos de registro.

El potencial H, así registrado, es monofásico, con un componente inicial rápido seguido de otro lento. La duración, estimada desde su iniciación, hasta el regreso del trazo a la línea basal es de 200 milisegundos como valor promedio y la constante de tiempo de caída del componente lento, a 0.33 de su amplitud máxima, es de 135 milisegundos. La amplitud del potencial varía entre 6 y 18 milivoltios.

El aumento progresivo de la frecuencia de estimulación auricular, la estimulación eléctrica de los nervios vagos, las inyecciones de acetilcolina y adrenalina y los períodos breves de asfixia, provocaron la disminución de la duración, y en algunas ocasiones, de la amplitud del potencial H.

#### REFERENCIAS

- (1) ALANÍS, J., GONZÁLEZ, H. Y LÓPEZ, E.: *J. Physiol.*, 1958, 142, 127-140.
- (2) HOFFMANN, B. E. Y CARVALHO DE PAES, E.: *Nature*, 1958, 181, 66.
- (3) LING, G. Y GERARD, R. W.: *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1949, 34, 383.

**Modulación de los impulsos aferentes en el S. N. C. por la corteza cerebral y la formación reticular.** M. ALCARAZ V. Y C. GUZMÁN F. (*Departamento de Fisiología. Escuela Nacional de Medicina, U. N. A. M., Ciudad Universitaria. México, D. F.*).

La transmisión de impulsos aferentes en el sistema nervioso se regula por un mecanismo central. Cajal, <sup>(3)</sup> supuso que las fibras corticofugas tenían un efecto facilitador o inhibitorio sobre el paso de los impulsos nerviosos que viajan por los núcleos talámicos. Recientemente se ha descrito que es posible activar un mecanismo supresor cortical, mediante la estricnización de las áreas específicas visual y auditiva. <sup>(1)</sup> Por otra parte, se encontró que la estimulación eléctrica de la formación reticular deprime los potenciales evocados en los primeros relevos de las vías aferentes primarias. <sup>(2)</sup> En el presente trabajo se intentó averiguar la manera cómo intervienen la substancia reticular y la corteza cerebral en la transmisión de los impulsos aferentes.

Los experimentos se realizaron en dos tipos de preparaciones crónicas, con electrodos implantados en las áreas corticales específicas visual y auditiva: en el primer tipo, se emplearon gatos íntegros y en el segundo, animales hemidecortados y con la cintilla óptica del hemisferio cerebral intacto, lesionada. La lesión de la cintilla desconectaba de la corteza a las vías visuales específicas.

En los animales íntegros, los resultados mostraron que los potenciales evocados en el área cortical específica por un estímulo auditivo, eran deprimidos por un estímulo luminoso cuando se aplicaba con 200 a 300 milisegundos de anterior-

ridad al auditivo. En cambio, en los gatos cuya vía óptica había sido desconectada de la corteza cerebral, se observó un efecto contrario, es decir, incremento de los potenciales auditivos, evocados con la misma secuencia de estimulación. La diferencia de magnitud entre los potenciales auditivos testigos y los experimentales, juzgada por la prueba de "t", fué significativa.

Los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que la modulación de los impulsos aferentes entrantes, se realiza por un doble mecanismo: un efecto supresor en el que toma parte la corteza cerebral y otro facilitador en el que intervienen las estructuras subcorticales.

#### REFERENCIAS

- (1) ALCARAZ, V. M. Y GUZMÁN, F. C.: *Bol. Inst. Estud. Méd. Biol.*, México, 1958, 16, 21-27.
- (2) HERNÁNDEZ-PEÓN, R.: *Acta Neurol. Latinoamer.*, 1955, 1, 256-264.
- (3) RAMÓN Y CAJAL, S.: *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid*, 1903. Tomo 2, fascículos 1, 2 y 3, 5-21.

**Efectos de la adrenalina y de la noradrenalina sobre la respuesta eléctrica del epitelio olfatorio de la rana.** C. ALCOCER GUARÓN, E. ECKHAUS KRAUS Y C. VILLASEÑOR A. (*Departamento de Fisiología, Escuela Nacional de Medicina, U. N. A. M., Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Ottoson <sup>(2)</sup> ha descrito un potencial lento negativo, electro-olfatograma (EOG), cuando se aplica un soplo de aire odorizado sobre la mucosa nasal. Este autor presenta suficientes evidencias experimentales que demuestran que tal actividad se origina precisamente en el epitelio olfatorio.

Por otra parte, Loewenstein <sup>(1)</sup> ha encontrado efectos potenciadores de la adrenalina y de la estimulación simpática sobre las respuestas de los mecanoreceptores cutáneos en la rana.

En observaciones nuestras hemos encontrado que la adrenalina y la noradrenalina inyectadas en la carótida o aplicadas directamente sobre la mucosa nasal producen aumento de la actividad "espontánea" del bulbo olfatorio en el gato, en el conejo, en la rata y en la rana.

En esta comunicación se relatan los cambios del EOG, consecutivos a la aplicación tópica sobre el epitelio olfatorio, de soluciones de adrenalina y noradrenalina a diferente concentración. Los resultados indican que ambas sustancias producen modificaciones en la amplitud y en la duración del potencial lento, que dependen de las concentraciones empleadas.

Se sugiere una importante participación del sistema simpático adrenal en la regulación de la conducción aferente, desde los receptores sensoriales mismos que se pondrían en juego en todas las situaciones de emergencia.

#### REFERENCIAS

- (1) LOEWENSTEIN, W. L.: *J. Physiol.*, 1956, 132, 40-60.
- (2) OTTOSON, D.: *Acta physiol. scand.*, 1956, 33: Suppl. 122.

**Sobre la posible selectividad de algunos agentes bloqueadores para los ganglios autonómicos parasimpáticos.** F. ALONSO DE FLORIDA, J. CATO, L. BLANCO R. y E. G. PARDO. (*Departamento de Fisiología. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M., Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Cato y colaboradores <sup>(1)</sup> encontraron que algunos agentes ganglioplégicos clásicos son más activos para bloquear las respuestas cardíacas a la estimulación eléctrica del vago que por suprimir respuestas presoras a la oclusión de las carótidas.

Se hicieron nuevos experimentos para determinar si esto depende de diferencias reales entre la sensibilidad de los ganglios del simpático y de los del parasimpático, o si se debió a algún otro factor operante en el complejo sistema empleado para medir la actividad sobre el simpático. Se estudiaron los efectos del tetraetilamonio (TEA), de la d-tubocurarina (d-TC), el hexametonio (C-6) y la etil-iso-octanil-amina (EMOA), sobre los electrogramas monofásicos derivados de las fibras postganglionares del ganglio cervical superior, obtenidos por la aplicación de estímulos aislados supramáximos a las fibras preganglionares correspondientes, antes y durante la infusión continua de las drogas. Las curvas de dosis respuesta así obtenidas indican que las drogas estudiadas actúan sobre los ganglios del simpático con potencia semejante a la que se pone de manifiesto en la supresión de los efectos vagales sobre la d-tubocurarina, la cual se tomó como tipo, fueron estudiados sobre el ganglio ciliar con resultados análogos y, por lo tanto, apoyan la idea de que la mayor potencia observada en el sistema parasimpático no fué debida a efectos sobre los ganglios.

Como esto sugirió la posibilidad de que tampoco fuesen los ganglios los responsables de la selectividad para el sistema parasimpático que se reclama para los anticolinérgicos cuaternarios <sup>(2)</sup>, se estudiaron y compararon los efectos del difenamil sobre el ganglio cervical superior y sobre el ganglio ciliar. No se encontraron diferencias significativas de los efectos entre una y otra estructura.

#### REFERENCIAS

- (1) CATO, J., VÉLEZ, S. y NÁJERA, C.: *Bol. Inst. Estud. Méd. Biol.*, México, 1958, 16, 53-57.
- (2) MARGOLIN, S., DOYLE, M., GIBLING, J., MAKOVSKY, A., SPOERLIN, M. T., STEPHENS, I., BERCHTOLD, H., BELLOFF, G. y TISLOW, R.: *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 1951, 78, 576-580.

**Estudio de la evolución ontogenética de algunos aspectos de la fisiología del miocardio.** R. ALVAREZ BUYYLA. (*Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Neumología Gea González, México, D. F.*); J. REMOLINA. (*Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Chihuahua*); E. DEUSTH. (*Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Audiología Mixcoac, México, D. F.*).

En miocardio de embrión de pollo se siguen los cambios de excitabilidad determinada por la curva de intensidad-duración que corresponde a distintos pasos de la evolución ontogenética.

Con ayuda de microelectrodos se registran las actividades eléctricas del miocardio en una serie continua de etapas de su desarrollo embriológico.

Por último se hacen intentos para estudiar la historia fisiológica del automatismo durante el desarrollo ontogenético.

Este trabajo fué realizado en el Instituto Nacional de Cardiología, México.

**Adrenalina y adrenoxyzil. Análisis del efecto inotrópico que inducen en el músculo esquelético.** G. ANGUIANO LANDÍN, A. VILLASANA E. y C. MONTAÑO R. (*Departamento de Fisiología. Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Los efectos de la *adrenalina*, del *adrenoxyzil* y del *adrenocromo* fueron registrados en preparaciones neuromusculares ciático-gastrocnemio y femoral-cuadriceps de gato, o directamente de músculos denervados 5 a 10 días antes. Las experiencias se efectuaron siempre en ausencia de glándulas suprarrenales. Los músculos se estimularon eléctricamente o por inyecciones intra-arteriales de acetilcolina. Con objeto de hacer más patente el efecto inotrópico de los compuestos probados, los animales fueron tratados previamente con atropina y prostigmina, y en ocasiones con ergotamina.

Las acciones del *adrenoxyzil* fueron cualitativamente las mismas que las de la *adrenalina*, aunque más intensas las de esta última que las de la primera sustancia; en cambio el *adrenocromo* puro no produjo efecto alguno. Sin embargo, la inestabilidad del *adrenocromo* puro permite suponer que esta sustancia llega desnaturalizada al músculo a las concentraciones inyectadas (50-100 microgramos/ml.), aunque Goffart (1) obtuvo, en ocasiones, respuestas musculares ligeramente potenciadas en preparaciones más sencillas que la de estos experimentos. No obstante, él no concedió importancia a este hecho. La posibilidad de que fueran los productos de oxidación de la *adrenalina* los responsables del efecto inotrópico, se probó mediante la inhibición de los sistemas enzimáticos férricos por medio de los iones cianuro y nítruro, caso en el cual, el efecto se reduce notablemente o desaparece, conservándose el músculo respondiente a drogas anticolinesterásicas como la prostigmina y el *adrenoxyzil*. Este hecho apoya la idea de que la *adrenalina* debe ser oxidada para actuar y que los productos resultantes, indólicos en opinión de los autores, intervienen de manera fundamental para producir el conocido efecto inotrópico, por sus propiedades anticolinesterásicas.

El efecto sinérgico de la *adrenalina* y del *adrenoxyzil* con la prostigmina también fué estudiado. Los resultados muestran que dicho efecto es equivalente a la sobreposición de los efectos de dos drogas anticolinesterásicas con diferente actividad intrínseca.

#### REFERENCIAS

- (1) GOFFART, M.: *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1949, 145, 1020-1023.

**Cambios en la glucosa sanguínea por estimulación de la corteza cerebral.** C. BEYER F. (*Departamento de Fisiología. Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Recientemente Anand y Dua (1), señalaron que la estimulación de las estructuras del sistema límbico, en gatos con electrodos implantados y no anestesiados, resultaba en una leve alza de la glucosa sanguínea; el estímulo provocaba también una intensa reacción emocional, por lo que los autores no pudieron concluir si el efecto era independiente de la reacción de furia asociada.

En gatos anestesiados intravenosamente con nembutal, se estimularon diversos sitios en la corteza cerebral, obteniéndose cambios significativos en la

glucemia, sólo por la excitación de la circunvolución sigmoidea anterior y de la circunvolución orbitaria. De la parte posterior de esta última, se obtuvieron las respuestas mayores y más constantes. La respuesta consistió en una alza que alcanzaba su máximo dentro de los primeros veinte minutos y a la que seguía una baja relativamente rápida, que llega frecuentemente a valores más bajos que los controles iniciales previos.

La estimulación de la parte posterior de la circunvolución orbitaria produjo, en varias ocasiones, cambios en los movimientos respiratorios; sin embargo, las modificaciones de la glucemia son independientes de estos efectos, ya que se presentan igualmente en el animal con respiración artificial.

La adrenalectomía total previene en gran parte el efecto, presentándose en algunos animales adrenalectomizados una inversión de la respuesta, es decir un descenso en la glucosa sanguínea.

Dado que el área respondiente de la circunvolución orbitaria manda conexiones referentes a los núcleos hipotalámicos posteriores (2), señalados por numerosos autores como hiperglucemiantes, se analiza la posibilidad de su participación en esta respuesta.

#### REFERENCIAS

- (1) ANAND, B. K. Y DUA, S.: *Indian J. med. Res.*, 1956, 44, 121-124.
- (2) WARD, A. A. JR. Y MACCULLOCH, W. S.: *J. Neurophysiol.*, 1948, 11, 317-330.

**Efectos de las lesiones cerebrales sobre una respuesta flexora condicionada.**  
H. BRUST-CARMONA Y C. ESTRADA-ROBLES. (*Departamento de Fisiología. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitario, México, 20, D. F.*).

Durante mucho tiempo se admitió, siguiendo los conceptos pavlovianos, que la asociación plástica en la integración de las respuestas condicionadas se hace a nivel de la corteza cerebral, y este concepto se generalizó para todas las formas de aprendizaje.

En la mayor parte de los experimentos efectuados con objeto de aclarar los mecanismos del aprendizaje se han estudiado los efectos de ablaciones corticales en formas complejas de esos procesos. El papel de las diversas estructuras subcorticales en el aprendizaje casi no se ha estudiado.

Recientemente se ha demostrado que la respuesta condicionada salival persiste después de extirpación total de la neocorteza y después de extensas lesiones en el tálamo, en la amígdala, en el hipocampo, en la región septal, en el colículo superior, y en el hipotálamo, pero que desaparecen completamente después de lesiones mucho más pequeñas en la formación reticular mesencefálica. Tales resultados indicaron el importante papel funcional de ciertas estructuras del tallo cerebral en una de las formas más simples de aprendizaje positivo.

Con objeto de conocer el papel funcional de diversas estructuras cerebrales en un tipo de aprendizaje más complejo se estudió en gatos el efecto de lesiones corticales y subcorticales sobre una respuesta de flexión evasiva, condicionada a un estímulo acústico simple (timbre eléctrico). Se encontró que la extirpación uni y bilateral de la corteza y las lesiones extensas del hipotálamo, el septum y la parte posterior del tegmento mesencefálico, no modificaron las respuestas condicionadas adquiridas ni impidieron el condicionamiento. En cambio, lesiones que abarcaron la porción rostral del núcleo rojo y parte del centro



mediano y del subtálamo eliminaron casi completamente la respuesta flexora condicionada e impidieron la aparición de la misma. Puesto que la respuesta flexora incondicionada no se modificó en estos últimos casos, se concluye que las estructuras correspondientes (situadas en la porción rostral del sistema reticular del tallo cerebral) intervienen en la asociación plástica del tipo de respuesta que se estudió.

**La recuperación del corazón después del paro cardíaco inducido por potasio.**

R. CICERO, C. MÉNDEZ Y R. MÉNDEZ. (*Departamento de Farmacología. Instituto Nacional de Cardiología, México, D. F.*).

En corazones de perro aislados y perfundidos por un perro donador, hemos estudiado el efecto del citrato de potasio sobre las diversas propiedades fisiológicas del corazón, durante el paro cardíaco provocado por aquél y durante la recuperación del mismo.

Durante el paro, el corazón no exhibe ninguna actividad mecánica ni eléctrica.

Cuando el corazón ha sido lavado y restablecida la perfusión con sangre del animal donador, las propiedades cardíacas se recuperan generalmente dentro de los primeros quince minutos. Las velocidades de conducción ventricular y auricular son las primeras en restablecerse; inmediatamente después la excitabilidad y finalmente la conducción del sistema AV y los periodos refractarios auricular, ventricular y AV. La contractilidad cardíaca se recupera generalmente en dos fases, una rápida inicial y después una más lenta y tardía.

En algunos casos cuando se restablece la perfusión, el corazón fibrila o queda en estado de insuficiencia relativa. Esto es mucho más notorio cuando se han empleado dosis excesivas de citrato de potasio para parar el corazón.

Cuando el corazón queda con una contractilidad muy pobre después de haber recibido una dosis excesiva, sus propiedades se recuperan con más dificultad; en estos casos el empleo de drogas como adrenalina y el cloruro de calcio, tienen un efecto pasajero. La inyección de una genina como la acetilestrofantidina, tiene un efecto más duradero sobre la contractilidad aunque generalmente da lugar a trastornos del ritmo por intoxicación digitalica. El cloruro de bario, en cambio, tiene un efecto notable sobre el automatismo, el cual es capaz de despertar, y sobre la contractilidad, la que aumenta de un modo más claro y duradero.

El paro cardíaco por potasio no conduce a alteraciones fisiológicas serias, cuando la dosis de citrato empleada para provocarlo ha sido pequeña; en cambio cuando la dosis ha sido excesiva, puede llevar al corazón a un estado de franca insuficiencia difícilmente reversible.

**Bioquímica de la exfoliación vaginal. I. Aminoácidos celulares y proteínas del fluido.** F. CÓRDOBA, M. MEZA GÓMEZ PALACIO Y E. ÁVILA ROMO. (*Departamento de Bioquímica. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Se recolectaron muestras de la exfoliación vaginal de 25 pacientes sin cáncer genital que después de lavados por centrifugación fueron analizadas como nitrógeno celular total por micro-Kjeldahl. Se presentan resultados de esta medi-

ción que sugieren una relación inversa entre la cantidad de nitrógeno exfoliada y la edad de las pacientes. La descamación vaginal diaria de algunas de ellas, medida así, es bastante constante y se discutirán algunos factores que pueden alterarla. Para conocer la clase de células presentes se hicieron frotos que fueron teñidos con la técnica de Papanicolau.

Con el fin de estudiar componentes celulares y dada la resistencia de estos materiales a procedimientos extractivos, algunas muestras fueron hidrolizadas con HCl 5 N por 20 horas, los aminoácidos liberados cromatografiados bidimensionalmente en papel y las manchas teñidas y cuanteadas con ninhidrina. Se presentarán algunos de estos resultados.

Los sobrenadantes de los lavados vaginales fueron concentrados por liofilización y en este material se investigó la presencia de algunas proteínas plasmáticas, con especial interés globulinas gamma, por medio de un procedimiento inmunoquímico de difusión en placas de agar. La presencia de estas proteínas cuando se hacen reaccionar con antiseros de conejos se manifiesta por una línea de precipitación.

**Influencia de la hipoxia e hipoventilación sobre la suma temporal y espacial del centro cardioinhibidor.** D. ERLIJ, P. RUDOMIN Y P. EBERSTADT. (*Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología, México, D. F.*).

En el presente trabajo se estudiaron las características de suma espacial y temporal del centro cardioinhibidor durante diferentes grados de ventilación. La actividad de éste se juzgó por los cambios reflejos de frecuencia cardíaca producidos por la estimulación eléctrica de los nervios aórticos del conejo.

La respuesta refleja obtenida por la estimulación de los depresores disminuye al hiperventilar al animal. Este efecto es independiente del grado de distensión pulmonar, ya que también se presenta al hacer respirar al animal oxígeno 100 por ciento sin variar el volumen de ventilación.

Se concluye que la potenciación obtenida durante hipoventilación e hipoxia depende importantemente de la influencia que ejercen sobre el centro cardioinhibidor las señales procedentes de los quimiorreceptores.

La respuesta obtenida al estimular el depresor ipsilateral al vago seccionado depende del grado de la ventilación. Durante hipoventilación o después de cianuro, las respuestas obtenidas al estimular los depresores se potencian a pesar de la vagotomía unilateral. Como esta potenciación no se presenta después de la vagotomía bilateral o en animales atropinizados se concluye que este efecto se debe a un aumento de las descargas vagales.

El grado de suma espacial y temporal se modifica importantemente al variar la ventilación del animal. Tanto la frecuencia que sigue el sistema como el efecto obtenido, es mayor durante hipoventilación e hipoxia que cuando se ventila con grandes volúmenes pulmonares u oxígeno 100 por ciento. De una manera semejante, la oclusión obtenida al estimular los depresores simultáneamente disminuye con la hipoventilación o después de inyecciones de cianuro para dar lugar a una suma.

Dentro de nuestras condiciones experimentales la hipoxia e hipoventilación disminuyen o no modifican importantemente el efecto obtenido por la estimulación del cabo periférico del vago.

La secreción de adrenalina provocada por la hipoxia no ejerce un papel importante en la fenomenología descrita.

**Efecto de la atropina sobre el sistema nervioso central.** A. FERNÁNDEZ G. y E. ROLDÁN R. (*Departamento de Fisiología, Instituto de Estudios Médicos y Biológicos, U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

La atropina modifica el electrocorticograma produciendo ondas lentas, y lo disocia de la conducta del animal. Longo <sup>(3)</sup> concluye que esta falta de correlación entre ambos efectos se debe a que la droga actúa sobre el Sistema Reticular Activador en su proyección cortical y no altera sus efectos descendentes. Bradley <sup>(1)</sup> ha encontrado que la administración de atropina provoca una elevación considerable del umbral electrocortical para estímulos de la Formación Reticular.

Dados estos antecedentes, se planeó una serie de experimentos para dilucidar el efecto de la atropina sobre la actividad convulsiva.

En gatos curarizados y sin anestesia, se registró la actividad eléctrica de diferentes áreas corticales y subcorticales. Para desencadenar las crisis, se estimulaba eléctricamente la corteza cerebral inespecífica, y se analizó la duración y la irradiación de las crisis antes y después de la administración de atropina. Las dosis de 0.1 a 2.0 mg produjeron detención de la actividad eléctrica convulsiva; sin embargo, al elevar la intensidad del estímulo a la corteza se presentaron nuevas crisis de características semejantes a las testigos.

De acuerdo con los estudios de Longo <sup>(3)</sup>, Harmony <sup>(2)</sup> y Rull <sup>(4)</sup> es posible que la atropina modifique el estado funcional de la corteza cerebral por sus efectos sobre la Formación Reticular.

#### REFERENCIAS

- (1) BRADLEY, P. B. y ELKES, J.: *Brain*, 1957, 80, 77-117.
- (2) HARMONY, T., ALCARAZ, V. M. y GUZMÁN, F. C.: Trabajo presentado en el 2º Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Monterrey, N. L. México, enero 1959, 22, 23 y 24.
- (3) LONGO, V. G.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1956, 116, 198-208.
- (4) RUIZ, D. R., RULL, R. A., ROLDÁN, R. E. y FERNÁNDEZ, G. A.: *Bol. Inst. Estud. Méd. Biol.*, 1958, 16, en prensa.

**Comparación entre las adaptaciones circulatorias y respiratorias a la hipoxia y al ejercicio físico.** J. GARCÍA RAMOS. (*Departamento de Fisiología, Escuela Médico Militar, México, D. F.*).

En condiciones de hipoxia hay adaptaciones circulatorias y respiratorias muy semejantes a las que se observan durante el ejercicio físico. Hay aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de la ventilación pulmonar. Dependen, por una parte, de la reducción en la tensión parcial de oxígeno en la sangre arterial con la consiguiente activación refleja del sistema simpático suprarrenal. Por otra parte, de la acción de la hipoxia misma sobre el sistema vascular.

Hay una diferencia importante que es la que se refiere a la adaptación del área pulmonar funcional, la cual aumenta por la hipoxia y disminuye durante el ejercicio físico. El área pulmonar funcional depende del número de capilares activos en contacto con alveolos pulmonares bien ventilados. Sus variaciones son función de los cambios en el sistema vascular del pulmón. En las situaciones en las que se les estudia, los dos mecanismos importantes son: la activación del

sistema simpático y la acción directa sobre los vasos mismos. En la hipoxia, el área pulmonar funcional aumenta debido al predominio del efecto vasodilatador directo. En el ejercicio, el área pulmonar funcional disminuye porque la acción vasoconstrictora del simpático es el factor preponderante.

**Algunas características del reflejo depresor coronario.** H. GONZÁLEZ SERRATOS Y D. ERLIJ J. (*Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología, México, D. F.*).

En un trabajo previo (1), se encontró que en perros, la oclusión del seno venoso coronario produce hipotensión y bradicardia reflejas. El presente estudio tiene por objeto analizar algunas características de este reflejo.

Los experimentos se hicieron en perros anestesiados con pentobarbital, cloralosa o hidroxidiona sódica (Viadril).

La respuesta varía de acuerdo con el anestésico usado; siendo mayor con la hidroxidiona y menor con cloralosa y pentobarbital.

La presión en el seno venoso coronario alcanza su valor máximo al ocluirlo. Oclusiones parciales del seno producen aumentos proporcionales de la presión en su interior. Las respuestas reflejas obtenidas están en relación directa con la magnitud de la presión dentro del seno.

La ligadura de las carótidas primitivas y la sección del nervio depresor aórtico izquierdo producen los siguientes cambios: a) para presiones semejantes, la respuesta refleja es mayor después de la eliminación de los nervios reguladores y b) el umbral de la respuesta es menor, ya que ésta se manifiesta con presiones dentro del seno, menores que las iniciales. La magnitud del efecto reflejo se mantiene constante al repetir las oclusiones máximas con intervalos variables.

La hipotensión refleja no es debida en su totalidad a la bradicardia, ya que en algunos animales la presión arterial cae sin disminución de la frecuencia cardíaca. En otros, al atropinizarlo desaparece la bradicardia persistiendo la hipotensión, aunque de menor magnitud. Las medidas de la resistencia periférica indican que la hipotensión es debida a vasodilatación.

#### REFERENCIAS

- (1) GONZÁLEZ-SERRATOS, H. Y ERLIJ, D. J.: *Arch. Inst. Cardiol.*, México, 1958, 28, 404-418.

**Efectos de esteroides en el embrión del pollo: acción de derivados fluorados sobre el metabolismo inorgánico y de los carbohidratos.** J. GUZMÁN, H. OLIVERA, E. CASTRO Y J. LAGUNA. (*Departamento de Bioquímica. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Algunos derivados fluorados de esteroides han tenido aplicación clínica por no presentar algunas características indeseables que poseen compuestos del tipo de la cortisona. Se consideró interesante probar derivados fluorados en el embrión de pollo en crecimiento, con el objeto final de estudiar el mecanismo de acción de estos compuestos. Se escogió el embrión de pollo porque en estudios previos de uno de los autores, se observó la sensibilidad y rápida respuesta de este sistema a los esteroides.

Se inyectaron huevos Leghorn de diez días de incubación, con 9 alfa-fluoro-

16-hidroxi- $\Delta$ -1-hidrocortisona, por vía corioalantoidea. Los testigos fueron huevos inyectados con solución salina.

En la presente comunicación se presentan datos de mortalidad y cambios en el crecimiento y peso seco del embrión, glucógeno hepático y glucosa, fosfato inorgánico y  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en los líquidos alantoideo y amniótico, condicionados por dosis variables (0.3 a 3.0 microgramos) en diferentes tiempos (24 a 144 horas).

El esteroide tiene acción letal sobre el embrión: la mortalidad varió de 10% con dosis bajas (0.3 microgramos) a 40% con dosis altas (3.0 microgramos) a las 96 horas. Incluso llegó a ser 100% a las 144 horas con dosis de 1 ó 3 microgramos.

El crecimiento disminuyó notablemente (hasta 50%) aún con 0.3 microgramos, pero la baja relativa en peso seco fué moderada.

El glucógeno hepático aumentó 5 ó más veces, coincidiendo con una gran acumulación de glucosa y fosfato en líquido amniótico.

En el líquido alantoideo el aumento de glucosa fué menor y no se observaron cambios en fosfatos.

Se observaron marcadas alteraciones en el contenido de sodio y potasio, que se pueden resumir así: una baja considerable en el potasio del líquido amniótico con una elevación en el alantoideo y una disminución de sodio en el líquido alantoideo.

Se considera el probable significado de estos cambios en relación con el mecanismo de acción del esteroide, al nivel enzimático.

**Variaciones correlativas de los potenciales evocados por estímulos indiferentes y significativos.** C. GUZMÁN F. Y M. ALCARAZ V. (*Departamento de Fisiología. Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. U. N. A. M., México, D. F.*).

El interés por encontrar modificaciones en los signos eléctricos cerebrales relacionadas con patrones de conducta de los animales, es creciente. En los estados de atención, indiferencia y condicionamiento, los cambios en la magnitud de los potenciales evocados por diferentes estímulos, han sido referidos como correlativos a los mismos. (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>) Sin embargo, solamente un análisis riguroso de correlación permite apreciar las diferencias en el tamaño de los potenciales, ya que normalmente existen cambios "espontáneos" en la magnitud de los mismos.

En el presente estudio, se midieron las variaciones de amplitud de los potenciales evocados por un ruido en la corteza auditiva. Los animales utilizados fueron gatos con electrodos implantados crónicamente en las áreas corticales visual y auditiva. El análisis de las frecuencias de los tamaños de los potenciales, mostró que durante la habituación existe una tendencia franca de los mismos a decrecer. En un grupo de animales se analizó la influencia de un estímulo luminoso significativo, sobre las respuestas eléctricas provocadas en el área auditiva por un estímulo indiferente (ruido). Los resultados mostraron en general, una variación recíproca en el tamaño de ambos potenciales. Este fenómeno no es constante pero de cinco gatos, tres de ellos dieron una correlación alta, otro quedó dentro de los límites aceptables y uno no mostró correlación alguna. La repetición monótona del estímulo luminoso produjo la pérdida del efecto descrito anteriormente y por lo tanto, de la correlación.

Con estos resultados es posible relacionar la amplitud de los potenciales evo-

cados, a los estados de atención o indiferencia de los animales. Sin embargo, su valoración adecuada requiere más estudios.

#### REFERENCIAS

- (1) GUZMÁN, F. C., ALCARAZ, V. M. Y FERNÁNDEZ, G. A.: *Bol. Inst. Estud. Méd. Biol.*, México, 1957, 15, 73-85.
- (2) HERNÁNDEZ-PEÓN, R.: *Acta neurol. latinoamer.*, 1955, 1, 256-264.

**Modificaciones de la actividad funcional del área motora a través de los sistemas aferentes.** T. HARMONY, M. ALCARAZ V. Y C. GUZMÁN F. (*Departamento de Fisiología. Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

La activación de la substancia reticular mesencefálica ocasiona desincronización del trazo electroencefalográfico. Esta desincronización coincide en tiempo, en el "gato piramidal", con una depresión del reflejo monosináptico. El objeto de este trabajo fué el análisis de la actividad funcional del área motora.

En la preparación "piramidal de gato" se activó el área motora y se midió la intensidad de los estímulos que provocaban contracciones musculares. Las intensidades umbrales obtenidas fueron graficadas contra las frecuencias de 20 a 100 por segundo. La curva que se tomó cuando el registro electrocorticográfico era de bajo voltaje y gran frecuencia, se empleó como testigo. Otras curvas de valores umbrales se graficaron durante el "sueño espontáneo" y el provocado por lesión de la substancia reticular o por la inyección de barbitúricos, así como, durante las modificaciones del electrocorticograma producidas por la estimulación de las estructuras talámicas y reticulares.

En los resultados se observó que el umbral de las respuestas corticalmente inducidas, bajó cuando el ritmo cortical presentaba husos de "sueño espontáneo", respuestas aumentantes, o actividad lenta originada por lesión de la substancia reticular. Un efecto contrario se presentó cuando se produjeron ondas de reclutamiento y al activar la formación reticular. Las pequeñas dosis de barbitúricos (que no modifican el reflejo extensor cruzado) provocaron igualmente, alza de los valores umbrales.

Los experimentos sugieren que la estimulación del sistema aferente específico de la corteza cerebral, activa a la vía piramidal aumentando su excitabilidad, en tanto que el sistema aferente inespecífico, produce un efecto depresor sobre la respuesta muscular.

**Influencias descendentes sobre la transmisión aferente de impulsos táctiles a nivel de la médula espinal en gatos despiertos.** R. HERNÁNDEZ-PEÓN Y H. BRUST-CARMONA. (*Departamento de Fisiología. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Numerosos trabajos experimentales han demostrado que la transmisión de los impulsos sensoriales es modificada a nivel de las neuronas de segundo orden de las vías aferentes específicas, por la estimulación eléctrica de diversas estructuras centrales como la formación reticular del tallo cerebral, la corteza cerebral y el cerebelo. Aún más, se ha demostrado que los potenciales provocados por



los correspondientes estímulos sensoriales en el núcleo coclear, en la retina, en el bulbo olfatorio, y en el núcleo espinal sensitivo del trigémino, varían continuamente en el animal despierto según el estímulo en el cual el animal fija su atención y según el grado de esta última. Asimismo se ha demostrado que la repetición monótona del mismo estímulo produce un bloqueo de los potenciales sensoriales en la primera sinapsis aferente, el cual desaparece por anestesia barbitúrica y por lesión de la formación reticular mesencefálica. Faltaba dilucidar la participación de la corteza cerebral en la inhibición aferente centrífuga observada en ambas situaciones fisiológicas, de atención y de habituación.

El registro de potenciales aferentes en la médula espinal ha permitido estudiar las modificaciones de los impulsos "táctiles" y "dolorosos" a ese nivel, y las influencias descendentes que gobiernan su entrada al sistema nervioso central. En gatos despiertos, con electrodos permanentemente implantados en la médula espinal, se encontró que los potenciales provocados por estímulos táctiles disminuyen cuando el animal enfoca su atención en estímulos significativos visuales o acústicos. Asimismo, la repetición del mismo estímulo, aun a intervalos de 10 segundos, produjo disminución progresiva y duradera de la amplitud de los potenciales. Puesto que esta disminución duradera de los potenciales aferentes se observó también después de extirpación total de la neocorteza, se concluye que la corteza cerebral no es necesaria para el establecimiento de la habituación neuronal aferente observada a nivel medular.

**Efectos de esteroides en el embrión de pollo.** *Acción de derivados fluorados sobre el metabolismo nitrogenado.* J. LAGUNA, H. OLIVERA, E. PIÑA, H. RIVIELLO Y J. GUZMÁN. (Departamento de Bioquímica. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.).

Se ha observado que la incorporación de flúor a derivados de la hidrocortisona condiciona cambios en su acción, por lo que se consideró interesante investigar la alteración en el metabolismo nitrogenado, condicionada por la administración de este tipo de compuestos al embrión de pollo en crecimiento, teniendo como objetivo final, profundizar el conocimiento del mecanismo de acción de estos compuestos.

Se pensó en este sistema porque en trabajos anteriores se ha observado una sensibilidad y rápida respuesta a los esteroides.

Se emplearon huevos Leghorn, de 10 días de incubación que se inyectaron por vía corioalantoidea con 9 alfafluoro-16-hidroxi- $\Delta$ -1-hidrocortisona, tomándose como testigos huevos inyectados con solución salina.

Como en otros trabajos, se encontró una marcada disminución en el crecimiento de los embriones.

Se observó un aumento considerable de la actividad de transaminasa hepática que llegó hasta 180% de los controles, a las 72 horas de inyección con 1 microgramo de esteroide.

Al mismo tiempo hubo un aumento de ácido úrico en el homogenado del huevo (eliminando el cascarón) por lo que se consideró interesante investigar la actividad de xantin-oxidasa.

También se encontró que la aparición de proteínas en el líquido amniótico se retrasó por la administración de 0.3 microgramos y no llegaron a aparecer con 3.0 microgramos aunque en este último caso la mortalidad fué total a las 144 horas.

En el líquido alantoideo no hay aparición de proteínas hasta las 144 horas, tanto en los controles como en los tratados con esteroide.

Uno de los efectos observados con la administración del derivado fluorado fué el engrosamiento y aumento de peso en las membranas embrionarias, sin que se pudiera poner de manifiesto un aumento en su contenido de hexosaminas pero sí un mayor contenido de agua.

Se considera el probable significado de estos cambios en relación con el mecanismo de acción del esteroide al nivel enzimático.

**Efecto de la ametopterina (ácido amino-4-metil-N-10-pteroilglutámico) sobre los ácidos ribonucleico y desoxiribonucleico de las fracciones celulares del hígado del ratón.** R. LLAMAS y Ma. D. ROLÓN ARIAS. (*Instituto de Biología, U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

A 24 ratones adultos de 25 a 30 gramos de peso corporal se les inyectó, durante 9 días, ametopterina por vía intraperitoneal a razón de 2 miligramos diarios por kilo de peso. Se determinaron los ácidos ribonucleico y desoxiribonucleico en núcleos, mitocondrias, microsomas y líquido sobrenadante. Las mismas determinaciones fueron hechas en estas fracciones celulares de hígado de animales testigos que fueron inyectados diariamente durante nueve días también con volúmenes iguales de agua destilada (0.10 cm<sup>3</sup>).

El contenido en ácido ribonucleico y desoxiribonucleico en las fracciones celulares del hígado de los animales tratados y de los no tratados, mostró las siguientes diferencias:

1. El contenido en ácido ribonucleico de los núcleos y de las mitocondrias del hígado de los animales inyectados con ametopterina fué menor que el encontrado en los animales no tratados. Además, el ácido ribonucleico ascendió en el líquido sobrenadante de los animales tratados en comparación a lo encontrado en los no tratados.

2. El ácido desoxiribonucleico se encontró en mayor cantidad en los núcleos y mitocondrias de los animales tratados.

2. Las cantidades totales de ácidos nucleicos, incluyendo ribonucleico y desoxiribonucleico, fueron sensiblemente las mismas en el tejido hepático tomado en su conjunto en los animales de ambos grupos.

4. Las cantidades de ácido ribonucleico y desoxiribonucleico disminuyeron en los microsomas del hígado de los animales tratados y, por lo contrario, ambos aumentaron en el líquido sobrenadante.

Los hallazgos más importantes fueron la disminución de ambos ácidos en los microsomas y el aumento en el líquido sobrenadante de los animales tratados. Este aumento ha sido también señalado por Reid y Stevens <sup>(1)</sup> en el hígado de ratas adrenalectomizadas con aumento en la incorporación del ácido orótico. El papel de los microsomas en la síntesis proteica, por otra parte, parece bien demostrada y las funciones de la fracción sobrenadante no son aún bien conocidas.

#### REFERENCIAS

- (1) REID, E. Y STEVENS, B. M.: *Biochem. J.*, 1957, 67, 262-274.

**Influencia de diversas aminas simpaticomiméticas sobre las respuestas vasculares a la epinefrina y al l-arterenol.** J. I. MAGAÑA Y E. G. PARDO. (*Departamento de Farmacología. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

En vista de los datos aparentemente discordantes obtenidos en experimentos antes comunicados <sup>(1)</sup> que pretendieron medir la influencia de diversas aminas simpaticomiméticas sobre las respuestas presoras a la epinefrina, y de la importancia que el análisis de tal influencia tiene en el problema, no resuelto, del mecanismo de acción de estas drogas y en el planteo general de la naturaleza del fenómeno de taquifilaxia, se hicieron experimentos que midieron las respuestas a la inyección intraarterial de epinefrina y l-arterenol en el lecho femoral y en el lecho renal antes, durante y después de la infusión endovenosa continua de una de las siguientes sustancias: isopropilarterenol, fenilefrina, amfetamina, efedrina o metil-iso-octenil-amina. Los resultados indican que todas las aminas simpaticomiméticas probadas, primero potencian y después antagonizan las respuestas a mediadores adrenérgicos. Se propone que la relación entre las aminas simpaticomiméticas y los mediadores sea una de antagonismo por competencia. Tal antagonismo estaría relacionado al fenómeno de taquifilaxia y la potenciación inicial se explicaría satisfactoriamente a través del modelo para la relación entre concentración de mediadores y respuestas que se propone en otra comunicación.

#### REFERENCIAS

- (1) MAGAÑA, J. L., UGALDE, J. Y PARDO, E. G.: 1959. En prensa.

**Efecto del clorhidrato de neta-oxifenil-amino-etanol sobre la recuperación del débito cardíaco después de paro provocado.** F. MALDONADO C. Y M. ALAMILLA G. (*Departamento de Fisiología. Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

El tiempo en que se recupera el corazón después de paros inducidos es variable.

Se planteó esta serie de experimentos, con el fin de encontrar algún procedimiento que favoreciera la recuperación del corazón después del paro provocado.

Se estudió el débito cardíaco en la preparación corazón-pulmón de gato. Los paros se produjeron con acetilcolina o citrato de potasio. La recuperación se provocó por lavado de las coronarias con sangre arterial. En estas condiciones, el débito cardíaco se restableció en un tiempo variable y lentamente en la mayoría de los casos (1 a 20 minutos). El empleo de clorhidrato de neta-oxifenil-amino-etanol en el lavado coronario, produjo en todos los casos una recuperación inmediata y total (15 a 60 segundos).

Estos experimentos solamente señalan el hecho interesante de que el neta-oxifenil-amino-etanol, tiene un efecto importante sobre la recuperación del débito cardíaco después del paro provocado, aunque no permiten conocer sus posibles mecanismos de acción.

**Nuevos datos sobre la acción hiperglucemiante de la 3-acetilpiridina.** G. MASSIEU H. y G. B. ORTEGA. (*Instituto de Biología, U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

La 3-acetilpiridina (3-AP) es un compuesto análogo de la niacinamida (NA) que bajo ciertas condiciones ejerce acciones antagónicas a los de esta vitamina. Se ha comprobado que la 3-AP es tóxica en forma selectiva <sup>(1)</sup> para ciertos tejidos o estructuras de la rata y el ratón, en especial la médula de las glándulas suprarrenales, neuronas de los ganglios espinales y simpáticos, núcleo supraóptico del hipotálamo y capa piramidal del hipocampo. La toxicidad de la 3-AP se suprime si previamente o al mismo tiempo los animales se inyectan con las dosis convenientes de NA.

Se ha observado <sup>(2)</sup> que la 3-AP, inyectada en dosis tóxicas, exhibe efecto hiperglucemiante marcado en la rata. En la presente comunicación se aportan algunos datos adicionales sobre las características de tal efecto y su relación con la toxicidad de la droga. Se comparó en ratones la acción de la 3-AP en animales suprarrenalectomizados.

La información recibida en los experimentos descritos fué la siguiente: 1) La hiperglucemia inducida por la 3-AP sigue un curso diferente y es bastante más marcada que la producida por la NA en dosis similares; 2) La acción de la 3-AP sobre la glucemia se suprime prácticamente cuando se inyecta NA al mismo tiempo o previamente ( $\frac{1}{2}$  hora); 3) En animales suprarrenalectomizados la 3-AP no ejerce acción hiperglucemiante.

Con base en los resultados anteriores, se discute el posible mecanismo de acción de la 3-AP sobre la glucemia.

#### REFERENCIAS

- (1) HICKS, S. P.: *Amer. J. Pathol.*, 1955, 31, 189-199.
- (2) MASSIEU, H. G. y SUÁREZ, M. L. S.: *An. Inst. Biol.*, México, 1956, 27, 1-5.
- (3) BERA, G. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1933, 175, 296-298.

**Acción de los glucósidos cardíacos sobre el efecto de los estímulos adrenérgicos en el período refractario de la transmisión aurículo-ventricular.** R. MÉNDEZ, C. MÉNDEZ y J. ACEVES. (*Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología, México, D. F.*).

Los glucósidos cardíacos aumentan la duración del período refractario del sistema de propagación aurículo-ventricular, tanto en animales con inervación cardíaca normal como en los vagotomizados y a ello se debe la disminución de frecuencia ventricular en la fibrilación auricular. La adrenalina y la estimulación simpática producen un efecto opuesto.

Esta acción de los glucósidos cardíacos disminuye al suprimir los impulsos simpáticos al corazón por denervación de éste y disminuye aún más, haciéndose casi nula, por extirpación adrenal. En estas condiciones de denervación cardíaca y extirpación adrenal si se administra una infusión continua de adrenalina o se estimulan continuamente las fibras post-ganglionares del ganglio estrellado, el efecto de los glucósidos cardíacos sobre el período refractario de la transmisión aurículo-ventricular es semejante al obtenido en los animales con sistema simpático-adrenal intacto.

Estos experimentos indican: 1) que el aumento de período refractario de la transmisión aurículo-ventricular producido por los digitálicos es en parte debido a inhibición periférica de la acción del sistema simpático; 2) que este efecto juega un papel importante en la disminución de frecuencia ventricular que producen los digitálicos en la fibrilación auricular.

**Acción del alcohol n-butílico sobre la prueba de tolerancia a la heparina.**

A. NAVA RIVERA. (*Departamento de Farmacología. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*)

Con objeto de aumentar la información acerca de la acción del alcohol n-butílico como coagulante y antihemorrágico, estudiado en un trabajo anterior (1), se midieron en perros anestesiados, las variaciones de tiempo de coagulación y tiempos de tolerancia a la heparina que siguen a la administración endovenosa del n-butanol. Se encontró que esta sustancia a las dosis de 0.4 ml, 0.6 ml, 0.8 ml y 1.0 ml, por kg de peso, administrado por vía endovenosa, produjo descenso del tiempo de coagulación y de los tiempos de tolerancia a la heparina. En los perros con hipersensibilidad a la heparina, hipocoagulabilidad sanguínea, las dosis de alcohol n-butílico estudiadas descendieron los tiempos de tolerancia a la heparina más significativamente que en los perros con hiposensibilidad a la heparina, con hipercoagulabilidad sanguínea. El alcohol n-butílico produjo en estos últimos animales, ligeros descensos en los tiempos de tolerancia a la heparina y del tiempo de coagulación. Los resultados obtenidos muestran que hay limitaciones a la magnitud del efecto del alcohol n-butílico implícitas en los procesos de coagulación, que limitan la posibilidad de que se produzca coagulación intravascular. Además, los experimentos apoyan la hipótesis de que el n-butanol obre como sustancia antiheparínica.

**REFERENCIAS**

- (1) NAVA, R. A., LOZANO, A. Y COMESAÑA, F.: 1959. En prensa.

**Estudios sobre regeneración hepática: efecto del alcohol y la colina dietéticos sobre la proteína, la grasa y algunas enzimas hepáticas.** H. OLIVERA, J. GUZMÁN, R. KRETSCHMER, A. GÓMEZ P. Y J. LAGUNA. (*Departamento de Bioquímica. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M., México, D. F.*)

En algunas comunicaciones se ha citado la disminución de actividad de algunas enzimas en el hígado en casos diversos de daño hepático, por lo que se consideró de interés estudiar los cambios que pudieran condicionar ciertos factores en el hígado en regeneración, presentándose en este trabajo algunos efectos del alcohol y colina dietéticos.

Se utilizaron ratas albinas machos, de cepa uniforme, aproximadamente de 120-150 gramos de peso, a las que se les practicó hepatectomía subtotal, manteniéndose después en jaulas individuales. Los animales se alimentaron *ad libitum*, con una dieta semisintética con 9% de caseína y se dividieron en 4 grupos, dos recibieron agua como bebida y dos alcohol etílico al 5%. En cada caso a la dieta de un grupo no se le adicionó colina y a la del otro se le añadió 1.0 gramo por kilogramo de dieta. Después de 15 días se sacrificaron los animales.

En cada muestra de hígado, tanto normal como en regeneración, se determinó: nitrógeno y lípidos totales, así como actividad de deshidrogenasa alcohólica y de transaminasa ácido glutámico-pirúvica.

Se observó que en el hígado en regeneración hay una tendencia a la disminución en la cantidad de proteínas en material seco. No se pudo encontrar cambio significativo en la actividad de transaminasa.

La actividad de deshidrogenasa alcohólica disminuyó notablemente en los grupos sin colina en la dieta, o con alcohol como bebida, sin que se notara ningún cambio significativo en los animales, con colina en la dieta y agua como bebida.

**Nucleótidos libres en sangre leucémica.** R. ONDARZA, L. STERLING Y A. LANDA. (*Departamento de Bioquímica. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Los nucleótidos libres o, más comúnmente denominados, nucleótidos solubles en ácido, han sido motivo de estudio desde distintos puntos de vista por diversos investigadores a partir del año 1950 <sup>(1)</sup>.

El estudio de estas sustancias, recibió la atención de Willoughby y Waisman <sup>(2)</sup> en sangre leucémica, encontrando diferencias con respecto a sangre normal, en los diagramas de elusión solamente en dos picos, los que según estos autores no aparecen en sangre normal.

Por nuestra parte hemos obtenido diagramas de elusión de sangres leucémicas granulocíticas crónicas (\*) donde además de los picos señalados por esos autores, encontramos cuando menos dos picos más correspondientes al tipo de uridín nucleótido.

Se empleó para este estudio cromatografía en columna, utilizando Dowex I Cl y eluyendo con gradiente de HCl-NaCl según la técnica de Cohn <sup>(3)</sup> para separar los nucleótidos procedentes de extractos perclóricos. Posteriormente se separaron éstos utilizando la técnica de cromatografía en papel de Paladini y Leloir <sup>(4)</sup> y las bases por la técnica de Wyatt <sup>(5)</sup>. Se tomaron en consideración los espectros de absorción a pH ácido y alcalino, así como en algunos casos técnicas enzimáticas para la identificación de estos compuestos.

Se han localizado el ácido adenílico (AMP), adenosín difosfato (ADP), adenosín trifosfato (ATP), el uridín difosfato de glucosa (UDPG), otro uridín compuesto (UDPX), guanosín trifosfato (GTP) y el uridín trifosfato (UTP).

#### REFERENCIAS

- (1) CAPUTTO, R., LELOIR, L. F., CARDINI, C. E. Y PALADINI, R. C.: *J. biol. Chem.*, 1950, 184, 333.
- (2) WILLOUGHBY, H. W. Y WAISMAN, H. C.: *Cancer Res.*, 1957, 17, 942.
- (3) COHN, W. E.: *Amer. chem. Soc.*, 1950, 72, 1471.
- (4) PALADINI, A. C. Y LELOIR, L. F.: *Biochem. J.*, 1952, 51, 426.
- (5) WYATT, G. R.: *Biochem. J.*, 1951, 48, 584.

\* (Agradecemos la colaboración de los doctores L. Sánchez Meda, Romeo González, E. García Moreno y A. Vélez Orozco, quienes facilitaron las muestras de sangre para este estudio.)



**Contribución al estudio del fenómeno de taquifilaxia.** E. G. PARDO Y J. L. MAGAÑA. (*Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Se propone una hipótesis para explicar el fenómeno de taquifilaxia. Un aspecto de esta hipótesis implica que los cambios en la magnitud de la respuesta que siguen a la administración de dosis sucesivas de algunas drogas resultan de la activación progresiva de fracciones cada vez menos sensibles de la población de efectores, el total de los cuales presentaría distribución normal en cuanto a sensibilidad. Como este concepto no se puede sostener a) si las aminas simpaticomiméticas taquifilactogénicas producen sólo potenciación de las respuestas a los mediadores adrenérgicos b) si no se produce taquifilaxia de los mediadores fisiológicos y c) si las relaciones entre concentración de mediador y magnitud de respuesta son simplemente hiperbólicas, se han hecho experimentos para analizar las condiciones anteriores. La primera ha sido estudiada por Magaña y Pardo (1) quienes encuentran relaciones entre las aminas simpaticomiméticas y los mediadores normales compatibles con la hipótesis propuesta. La segunda y la tercera fueron analizadas en los experimentos cuyos resultados aquí se comunican. Éstos mostraron la posibilidad que existiera taquifilaxia a los mediadores normales y que, en los sistemas estudiados, la relación entre respuesta y concentración de mediador o dosis se ajustara a un modelo que incorpora la distribución normal de efectores en cuanto a sensibilidad.

#### REFERENCIAS

- (1) MAGAÑA, J. L. Y PARDO, E. G.: 1959. Extractos de Comunicaciones del II Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, p. 65.

**La naturaleza humoral de hiperesplenismo.** *Estudio experimental.* R. PÉREZ TAMAYO, J. MORA Y E. I. MONTFORT. (*Unidad de Patología. Hospital General, México, D. F. y Escuela de Medicina, U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Existen dos teorías para explicar el efecto del bazo sobre la médula ósea en casos humanos de hiperesplenismo: la del "secuestro", que postula un aumento en la eritrofagocitosis debido al mayor tamaño del bazo y quizá a otros factores, y la humoral, que sostiene un efecto a distancia sobre la liberación de los elementos formadores de la sangre en la médula ósea. Este efecto estaría mediado por una sustancia o sustancias producidas por el bazo. Con objeto de investigar el mecanismo del efecto del bazo en la médula ósea se ha utilizado el síndrome anémico macromolecular de Hueper, que se produce experimentalmente en la rata por medio de la inyección intraperitoneal de metilcelulosa durante un mínimo de 14 semanas; los animales desarrollan anemia y/o alguna otra forma de citopenia, esplenomegalia, la médula ósea es normal o hiperplásica y el síndrome desaparece cuando se extirpa el bazo. Después de producir esta forma de hiperesplenismo experimental en un grupo de ratas se recogió la orina y se le administró por vía oral a otro grupo de ratas sanas; además, se hicieron grupos testigos usando la orina de las ratas hiperesplénicas después de haber sido esplenectomizadas, la de ratas normales y la de ratas hechas anémica por medio de la radiación ionizante.

Los resultados de estos estudios permiten concluir que en el hiperesplenismo experimental producido por la inyección de metilcelulosa la anemia está producida por un mecanismo humoral y detiene la liberación de los elementos maduros en la médula ósea. Además, parece existir cierta resistencia adquirida a este factor una vez que se ha discontinuado su administración y se inicia de nuevo.

**Tratamiento de shock con corticosterona.** J. PISANTY Y S. TOSCANO. (*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Nuevo León, Monterrey, N. L.*).

Se estudiaron simultáneamente y en forma continua la presión arterial y concentración de potasio en plasma sanguíneo en perros y en pacientes. Al producirse el estado de shock por manipulación y enfriamiento de vísceras, el potasio plasmático aumenta antes de que la presión caiga de su altura inicial.

Cuando la presión desciende por pura manipulación, se trata probablemente de un reflejo, ya que se previene con dibencilina, y la hiperpotasemia se presenta solamente hasta que la hipotensión se ha convertido en un estado de shock.

A la luz de los datos anteriores se ensayó, entre otros compuestos, la corticosterona siendo ésta demasiado lábil para la prevención del shock pero muy eficiente en el tratamiento. En el tratamiento del colapso vascular reflejo, la hipotensión no revierte con corticosterona, pero cuando ya es pronunciada la hiperpotasemia consecuente, la presión arterial sube y se mantiene en niveles normales en 10-20 minutos después de la inyección intravenosa de 50 mg de corticosterona.

**La ley de Starling.** A. ROSENBLUETH, J. ALANÍS, E. LÓPEZ Y R. RUBIO. (*Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología, México, D. F.*).

Patterson, Piper y Starling <sup>(1)</sup> sugirieron que la adaptación intrínseca del corazón a las variaciones del retorno venoso o de la presión arterial tiene un mecanismo único y sencillo, el del cambio de la longitud de las fibras. Según ellos, para que aumente el trabajo del corazón es indispensable que aumente la longitud diastólica de las fibras ventriculares.

Hemos realizado experimentos en una preparación de corazón perfundido de perro que permite variar independientemente el volumen de llenado y la presión de salida del ventrículo derecho.

Nuestros resultados no confirman la hipótesis de Starling y sus colaboradores. Los cambios de volumen diastólico no implican necesariamente cambios de trabajo. Puede haber aumento de trabajo sin cambio o con disminución del volumen.

Es evidente así que son varios los factores que intervienen en las adaptaciones del ventrículo a los cambios circulatorios.

#### REFERENCIAS

- (1) PATTERSON, S. W., PIPER, H. Y STARLING, E. H.: *J. Physiol.*, 1914, 48, 465-513.

**La influencia de la tensión sobre el mecanismo contractil durante el reposo y la contractura.** R. RUBIO G. (*Sección de Investigación de Medicina Física, Hospital Infantil, México, D. F.*).

Se empleó para este estudio el gastrocnemio de la rata. Los registros fueron del tipo isotónico. Los resultados muestran que los diagramas de tensión-longitud del músculo contraído y en reposo, se modifican si el músculo se contrae con cargas grandes.

Según Hill <sup>(1)</sup>, Wilkie <sup>(3)</sup> y otros, los diagramas de tensión-longitud del músculo contraído y del músculo en reposo, se unen en las longitudes mayores. Nuestros experimentos muestran que a partir de cierta longitud en el músculo contraído ocurren cambios no reversibles, y por lo tanto, no es conveniente trazar un diagrama de tensión longitud a partir de esa longitud crítica. Nuestros experimentos demuestran que el estiramiento es una condición necesaria, pero no suficiente, para que ocurran estos cambios, y que la segunda condición es que el músculo se active a esas longitudes.

Inferimos, además, que el mecanismo contráctil durante el reposo, está sometido a cierta tensión. Por lo tanto no es posible afirmar que la tensión desarrollada activamente por el mecanismo contráctil sea igual a la tensión total menos la tensión de reposo como se ha supuesto (Jewell y Wilkie) <sup>(2)</sup>.

#### REFERENCIAS

- (1) HILL, A. V.: *Proc. Roy Soc. B.*, 1953, *141*, 104-117.
- (2) JEWELL, B. R. Y WILKIE, D. R.: *J. Physiol.*, 1958, *143*, 515-540.
- (3) WILKIE, D. R.: *J. Physiol.*, 1956, *134*, 527-530.

**Actividad subliminal de los quimiorreceptores pulmonares.** P. RUDOMIN Z. Y R. RUBIO. (*Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología, México, D. F.*).

El presente trabajo se realizó con objeto de estudiar la influencia de la actividad quimiorreceptora sobre los centros cardioinhibidores. Como índice de la actividad de esos centros se tomó la bradicardia producida por la estimulación del nervio aórtico. Los quimiorreceptores circulatorios fueron activados por inyecciones de pequeñas dosis de KCN.

La inyección intravenosa de pequeñas dosis de KCN (50 a 100 microgramos) potencia la bradicardia obtenida por la estimulación del depresor. Estos efectos dependen de la dosis de KCN y de la frecuencia de estimulación del depresor. La frecuencia cardíaca y la presión prácticamente no se modificaron con las dosis de cianuro empleadas.

La potenciación producida es mayor cuando las inyecciones se realizan por vía intravenosa, aurícula derecha o arteria pulmonar, que al inyectar en aurícula izquierda o en tronco braquiocéfálico. También se observa esta potenciación al inyectar cianuro en el circuito que irriga al pulmón aislado desde el punto de vista circulatorio, o al estimular el depresor después de la aplicación local de KCN sobre un lóbulo pulmonar.

De los resultados anteriores se concluye:

1. Inyecciones de pequeñas dosis de KCN por vía intravenosa potencian la

actividad del centro cardioinhibidor, fundamentalmente por activación de receptores aferentes vagales pulmonares.

2. Las descargas de estas fibras son de efectos reflejos subliminales, y el estado excitatorio que produce en el centro cardioinhibidor se pone de manifiesto cuando se activa simultáneamente el nervio depresor.

3. A diferencia de los receptores pulmonares la activación de los quimiorreceptores cardioaórticos y senocarotídeos produce efectos umbrales en su mayor parte.

**Resistencia por turbulencia al flujo intermitente.** P. SOLÍS-CÁMARA V. y J. NEGRETE M. (*Departamento de Fisiología. Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Teóricamente debe esperarse que existan diferencias de resistencia por turbulencia entre flujos continuos e intermitentes. Debido a la importancia que estas diferencias pudieran tener para analizar las condiciones hemodinámicas de flujos turbulentos en el aparato circulatorio, se ha diseñado un modelo físico que permita su estudio.

Se utilizaron tubos de vidrio de 7 mm de diámetro interior y de 10 cm de longitud, que se continuaban después de un súbito adelgazamiento con un capilar de 5 cm de largo. La presión (P) en el tubo se midió en una rama perpendicular a él por medio de un manómetro óptico. El flujo (F) continuo, se logró haciendo pasar agua al sistema desde un recipiente de 10 litros sometido a la presión de un tanque de aire de 40 litros de capacidad. El flujo intermitente se obtuvo por medio de una bomba de émbolo, de frecuencia y volumen de expulsión regulables. La turbulencia se apreció con el método de Reynolds.

Se encontró que la resistencia al flujo turbulento (P/F) se comporta de acuerdo a la ecuación  $P/F = KF^n$  (K es una constante y n, un número menor que uno) obtenida de la relación  $F = K_1 P^m$  (en la que  $m > 1$ ).

Una vez conocida por esta ecuación la resistencia de un sistema de flujo continuo, se procedió a compararla con la resistencia media al flujo intermitente para distintas frecuencias. La resistencia media al flujo intermitente fué siempre menor que la resistencia al flujo continuo, acentuándose tanto más esta diferencia cuanto mayor era la frecuencia empleada.

**Sobre las respuestas presoras al tetraetilamonio.** F. VÁZQUEZ, J. CATO y E. G. PARDO. (*Departamento de Farmacología. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Se han comunicado respuestas presoras al tetraetilamonio en sujetos con feocromocitoma (1), durante la infusión continua de epinefrina (2), a la taquifilia a aminas simpaticomiméticas (4) y después de la administración de etilmetil-iso-octenil-amina (3). Se hicieron experimentos para determinar el sitio probable de este efecto. El análisis cuantitativo de la dirección y la magnitud de los cambios de presión arterial que siguieron a las inyecciones intravenosas de tetraetilamonio durante la infusión continua de etilmetil-iso-octenil-amina y de efedrina indica que la respuesta normal al tetraetilamonio se modifica en dos fases. En la primera desaparecen los cambios hipotensores a cualquier dosis de tetraetilamonio. Esta primera etapa aparece temprano durante la infusión de

las drogas taquifilactogénicas y antes que el fenómeno de taquifilaxia sea completo. La segunda fase consiste en la aparición de respuestas presoras que sólo se obtienen con dosis altas de tetraetilamonio y que, en ocasiones, son mayores al principio de la infusión de la droga adrenérgica. Durante la infusión de efedrina, la inyección intrarterial de tetraetilamonio en el lecho femoral no fué seguida por vasoconstricción sino por vasodilatación. Como en estas condiciones tampoco se presentan aumentos de frecuencia cardíaca que puedan explicar los efectos presores, en cambio se observó que el tetraetilamonio puede facilitar la transmisión ganglionar, es probable, que los cambios presores al TEA resulten de un efecto directo de él sobre el ganglio, del tipo que resulta de la inyección de pequeñas dosis de nicotina y de drogas como el tetrametilamonio.

#### REFERENCIAS

- (1) LADUE, J. S., MURISON, P. J. AND PACK, G. T.: *Ann. int. Med.*, 1948, 29, 914-921.
- (2) MOE, G. K. AND FREYBURGER, W. A.: *Pharmacol. Rev.*, 1950, 2, 61.
- (3) HORITA, A., WEST, C. T. AND DILLE, M. J.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1953, 108, 224-231.
- (4) PARDO, E. G., CATO, J. Y VARGAS, F.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1956, 116, 377.

**Valoración semicontinua de la secreción gástrica y del efecto antisecre-tor de algunas drogas.** H. VIDRIO. (*Departamento de Farmacología. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Se hizo una valoración semicontinua de la actividad secretora del estómago midiendo los cambios de resistencia eléctrica entre dos puntos de la mucosa gástrica *in situ* a intervalos de dos minutos. Para analizar la utilidad de este método en el estudio de inhibidores de la secreción se probó el efecto de la atropina, la metantelina, el tetraetilamonio y el difenmanil en animales estimulados por la infusión continua de histamina. En 20 experimentos se probaron 5 niveles de dosis de cada una de las sustancias. Los datos permitieron construir curvas congruentes de dosis respuesta y obtener una medida cuantitativa de actividad comparada. Esta medida fué semejante a la que se obtiene de la valoración por métodos más complejos. Se concluye que el método ensayado es adecuado para hacer una valoración semicontinua de la actividad secretora y puede ser de utilidad para estudios del tipo cuyos resultados se presentan en esta comunicación.

**Efectos de la 5-Hidroxitriptamina sobre el músculo esquelético de mamífero.** A. VILLASANA E. Y G. ANGUIANO L. (*Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

Hasta donde sabemos, a la fecha nada se ha comunicado sobre las acciones de la serotonina sobre músculo esquelético. El objeto de este trabajo fué el de conocer las acciones de la 5-hidroxitriptamina sobre dicho efector de transmisión colinérgica, para comparar sus efectos con los del adrenoxyll, estructura estabilizada del adrenocromo.

La acción de esta sustancia se calca sobre la del adrenoxyll, dando toda la imagen de un anticolinesterásico, lo cual puede explicar, en el caso de que el parasimpático central sea de transmisión colinérgica, en gran parte las acciones centrales de la misma, sin necesidad de postular a la serotonina como un mediador químico específico de esta división del sistema nervioso autónomo.

**Secreción de ácido clorhídrico y actividad de sistemas enzimáticos oxidativos en mucosa gástrica.** R. VILLARREAL Y E. TÉLLEZ GIRÓN (con la ayuda de las Srtas. CELIA NÚÑEZ Y ELVIA MÁRQUEZ). (*Departamento de Ciencias Funcionales de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí*).

Tal vez una de las teorías más atractivas para explicar el mecanismo secretor de ácido clorhídrico en el estómago es la que presupone que la secreción de hidrogeniones en la mucosa gástrica está íntimamente ligada a la maquinaria metabólica de la célula parietal en tal forma que una reacción metabólica en estas células es al mismo tiempo parte del mecanismo secretor.

Mucha de la información que se tiene al respecto se ha obtenido estudiando el efecto de substratos o inhibidores de sistemas enzimáticos sobre el mecanismo secretor gástrico.

El presente trabajo tuvo por objeto investigar la actividad de sistemas enzimáticos oxidativos que intervienen en el ciclo tricarboxílico de Krebs, en la mucosa gástrica de animales a los cuales se había administrado previamente un conocido estimulante de la secreción gástrica y en animales testigos que no recibieron este estímulo.

Con esta finalidad se hicieron estudios con métodos bioquímicos e histoquímicos, de la actividad de los sistemas "dehidrogenasa isocítrica, succínica y málica" en tejido gástrico de ratas y ranas cuya secreción gástrica se estimuló previamente con acetilbetametilcolina e histamina respectivamente y en animales semejantes que no recibieron estas sustancias.

La actividad enzimática de los sistemas mencionados se encontró aumentada tanto por los métodos histoquímicos como bioquímicos en los animales que recibieron los secretagogos mencionados; en los estudios histoquímicos este aumento de actividad aparece localizado en las células parietales de la glándula gástrica.

**Grasas y coenzima "A" en los hígados de embriones de pollo tratados con cortisona.** G. VILLASEÑOR, L. MA. BRAVO, J. GUZMÁN Y J. LAGUNA. (*Departamento de Bioquímica. Escuela Nacional de Medicina. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, D. F. y División de Investigación Biológica, México, D. F.*).

En algunas especies —como el conejo <sup>(1)</sup> y la rata— la administración de HACT produce infiltración adiposa en el hígado; la adrenalectomía impide esta acumulación de grasa.

En una especie, el conejo, se ha demostrado que también la cortisona produce infiltración grasa del hígado <sup>(2)</sup>.

En vista de que durante el estudio de ciertos efectos provocados en el embrión de pollo en desarrollo por medio de la cortisona se advirtió que los hígados de los embriones así tratados tenían un aspecto claro de infiltración grasa, se estudió cuantitativamente el efecto de dosis efectivas de la hormona sobre la acumulación de la grasa hepática. Los embriones inyectados en el 9º día de incubación con 1 mg de cortisona demostraron un aumento, estadísticamente significativo, de la cantidad de grasa total, que osciló alrededor del 25 por ciento y que fué más notable alrededor del segundo día después de la inyección de la hormona, cuando la grasa alcanzó cifras de hasta el 24.5 por ciento en los testigos.

Con el fin de profundizar en el mecanismo de acción de este efecto lipogé-



nico, se hizo la determinación de la coenzima A, método de Kaplan y Lipmann (3) en los hígados de los embriones tratados con cortisona en comparación con los testigos. Se demostró que paralelamente al aumento de la grasa en el hígado sobreviene un descenso de la concentración de coenzima A que alcanza hasta un 30 por ciento en algunos experimentos, pero exclusivamente en las observaciones realizadas a las 24 y a las 48 horas de la inyección de la cortisona. A partir de este momento las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas.

## REFERENCIAS

- (1) RICH, A. R., COCHRAN, T. H. y MC. GOON, D. C.: *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1951, 88, 101.
- (2) SALA, G. et al., 1951, *Lancet*, 1, 641.
- (3) KAPLÁN, M. O. y LIPMANN, F.: *J. biol. Chem.*, 1948, 174, 37.

**Los potenciales eléctricos en la zona de la placa motora durante la fatiga de transmisión neuromuscular en músculos curarizados.** GUILLERMINA YANKELEVICH N. y J. NEGRETE M. (*Departamento de Fisiología. Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. U. N. A. M. Ciudad Universitaria, México, D. F.*).

En un trabajo previo hemos comunicado que la fatigabilidad de la transmisión neuromuscular aumenta por efecto del curare (3). De acuerdo con los conocimientos clásicos de la acción de esta droga y por el trabajo de Desmedt (2), se podría pensar que tal efecto se debe exclusivamente al aumento del umbral a la acetilcolina; sin embargo, el hecho de que existan manifestaciones de fatiga, observadas con técnicas electrofisiológicas, a frecuencias del orden de 3/seg (2) sugiere la posibilidad de que el curare afecte además, la liberación misma del mediador desencadenando fatiga a frecuencias en las que usualmente no se observa. Esta posibilidad debe ser tomada en consideración, puesto que los intentos indirectos, como el del mencionado autor, para decidir si el curare afecta o no la liberación de acetilcolina, no son válidos, ya que parten de un error de hipótesis como se demuestra en nuestros experimentos.

Se registraron los potenciales en la zona de la placa motora de músculos *gracilis* de gato, según la técnica de Brown y Burns (1), con el objeto de comparar la velocidad de caída de los potenciales conducidos y no conducidos en la preparación fatigada, curarizada y no curarizada.

Nuestros resultados muestran que en los músculos parcialmente curarizados, en comparación con los no curarizados, no solamente aumenta la velocidad de caída de los potenciales conducidos, sino que también aumenta la de los no conducidos para un mismo tiempo de estimulación. A frecuencias bajas (0.5/seg) el aumento de velocidad de caída de los potenciales no conducidos es muy pequeño y a frecuencias altas (30/seg) es muy ostensible.

Hemos encontrado además, que la preparación curarizada presenta fatiga a frecuencias tan bajas como 0.2/seg, a juzgar por la caída de los potenciales conducidos.

## REFERENCIAS

- (1) BROWN, G. L. y BURNS, B. D.: *J. Physiol.*, 1949, 108, 54.
- (2) DESMEDT, J. E.: *Bull. Acad. Belgique*, 1956, 42, 1076-1080.
- (3) NEGRETE, J. y YANKELEVICH, G.: *Bol. Inst. Estud. Méd. Biol.*, 1958. En prensa.

The first of these is the fact that the United States is a young nation, and that its history is a history of growth and development. The second is the fact that the United States is a nation of immigrants, and that its history is a history of the struggle for a common identity. The third is the fact that the United States is a nation of free men, and that its history is a history of the struggle for freedom.

The first of these is the fact that the United States is a young nation, and that its history is a history of growth and development. The second is the fact that the United States is a nation of immigrants, and that its history is a history of the struggle for a common identity. The third is the fact that the United States is a nation of free men, and that its history is a history of the struggle for freedom.

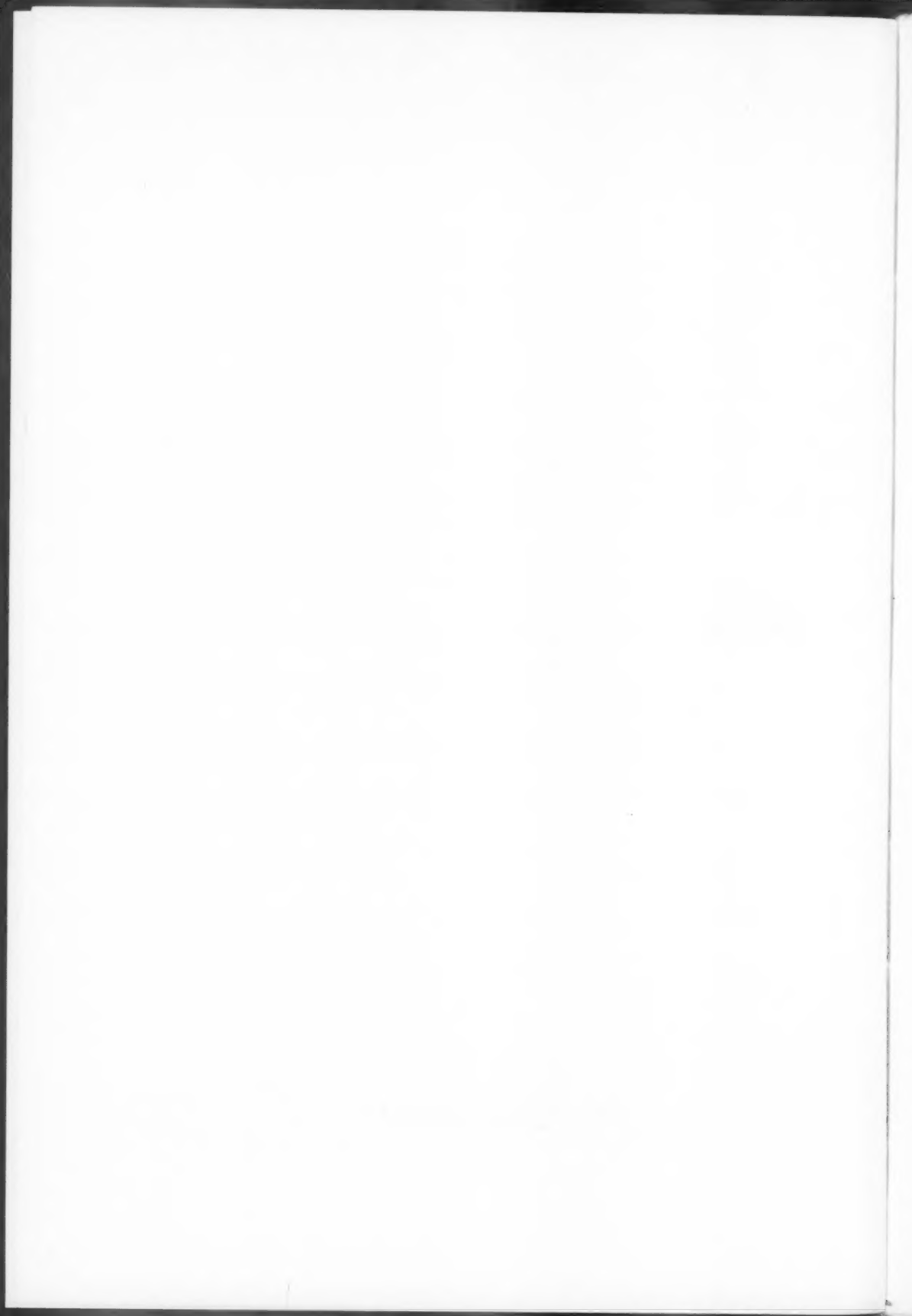
The first of these is the fact that the United States is a young nation, and that its history is a history of growth and development. The second is the fact that the United States is a nation of immigrants, and that its history is a history of the struggle for a common identity. The third is the fact that the United States is a nation of free men, and that its history is a history of the struggle for freedom.

The first of these is the fact that the United States is a young nation, and that its history is a history of growth and development. The second is the fact that the United States is a nation of immigrants, and that its history is a history of the struggle for a common identity. The third is the fact that the United States is a nation of free men, and that its history is a history of the struggle for freedom.

The first of these is the fact that the United States is a young nation, and that its history is a history of growth and development. The second is the fact that the United States is a nation of immigrants, and that its history is a history of the struggle for a common identity. The third is the fact that the United States is a nation of free men, and that its history is a history of the struggle for freedom.

---

COMPañA IMPRESORA ARGENTINA S.A.  
Alsina 2049 - Buenos Aires



## REGLAMENTO DE PUBLICACION

Acta Physiologica Latinoamericana publica artículos originales inéditos o que hayan sido publicados previamente en forma parcial o completa en alguna revista local.

Los trabajos deben ser enviados al Jefe de Redacción del país de origen. Si no existiera Comité Editorial, deberán ser enviados a la Secretaría de Redacción de Acta Physiologica Latinoamericana, Obligado 2490, Buenos Aires, Argentina. La revista no se responsabiliza por los daños sufridos por el manuscrito o por su pérdida. Se recomienda a los autores conservar una copia completa de los trabajos que envíen por correo.

**Preparación de los trabajos:** Deberán ser escritos a máquina en papel tamaño carta, no transparente, a doble espacio y con amplio margen. Las ilustraciones deberán estar numeradas (fig. 1, fig. 2, etcétera), y llevar al pie una leyenda clara y concisa. Las fotografías hechas en papel brillante, nítidas. Los gráficos y diagramas, dibujados con tinta china sobre fondo blanco, listos para reproducir.

Se publicarán trabajos escritos en castellano, portugués, francés o inglés. Los que estén escritos en castellano o portugués deberán contener al final un resumen en inglés.

Las citas bibliográficas se harán en el texto mediante números [por ej.: algunos autores (<sup>1,2</sup>) y en especial Jones (<sup>3</sup>)] o autores y año [por ej.: (Breitauer, 1919)]. Al final del trabajo la bibliografía se ordenará alfabéticamente y con numeración progresiva, en el primer supuesto, y alfabéticamente en el segundo. Para las abreviaturas de las revistas, etc., se seguirán las recomendaciones del World List of Scientific Periodicals. La disposición de tales citas debe ajustarse a los ejemplos siguientes:

(1) HOUSSAY, B. A., LEWIS, J. T., ORFAS, O., BRAUN MENÉNDEZ, E., HUG, E., FOGLIA, V. G., LELOIR, L. F.: *Fisiología Humana*, 3ª edición, El Ateneo, Buenos Aires 1954.

(2) WHITTEMBURY, G., RAMÍREZ, M., FERNÁNDEZ, J., MONGE, C.: *Acta physiol. latinoamer.*, 1955, 5, 117.

De acuerdo con el carácter del artículo (artículo de conjunto o comunicación original) constará o no el título completo de los trabajos citados en la bibliografía.

Las medidas y símbolos deben expresarse de acuerdo con las recomendaciones de la Comisión de Símbolos, Unidades y Nomenclatura de la Unión Internacional de Física, aprobados en Amsterdam, en junio de 1948 (*Cienc. e Invest.*, 1949, 5, 433).

### SE EXPONEN A CONTINUACION ALGUNAS ABREVIATURAS COMUNES

Castellano			Inglés		
			Castellano		
			Inglés		
metro .....	m	m	milisegundo .....	ms	msec
centímetro .....	cm	cm	litro .....	l	l
milímetro .....	mm	mm	centímetro cúbico .....	cm <sup>3</sup>	cc
micrón .....	μ	μ	mililitro .....	ml	ml
milimicrón .....	mμ	mμ	kilogramo .....	kg	kg
Angström .....	Å	Å	gramo .....	g	gm
microgramo .....	μg	μg	miligramo .....	mg	mg
gama .....	γ	γ	miliequivalente .....	mEq	mEq
hora .....	h	hr	Curie .....	c	c
minuto .....	m	Min	Millicurie .....	mc	mc
segundo .....	s	sec	Microcurie .....	μC	μC
			por ciento .....	%	%

Para evitar la confusión derivada de la notación decimal diferente según los países, se adopta el punto decimal y se suprime toda notación entre millares sustituyéndose por un espacio: 10 000 (no 10.000 ni 10,000) —0.90 (no 0,90).

**Corrección de pruebas:** Una de las pruebas de imprenta será remitida a los autores, quienes deberán devolverlas corregidas, dentro de los cuatro días subsiguientes a su recepción. Las modificaciones fundamentales en la corrección de las pruebas en desacuerdo con los originales, no serán tomadas en cuenta.

**Pedido de apartados:** Los autores que deseen apartados podrán solicitarlos al devolver las pruebas. El costo correrá por su cuenta.

## SUMARIO

I - ETUDE EXPERIMENTALE DES ARYLSULFONAMIDES HYPOGLYCEMIANTS. II - MECANISME D'ACTION DES ARYLSULFONAMIDES HYPOGLYCEMIANTS CHEZ L'HOMME NORMAL OU DIABETIQUE. — A. Loubatières .....	79
EFFECT OF OXYTOCIN AND OF ACETAZOLEAMIDE ON THE URINARY EXCRETION OF WATER, SODIUM AND POTASSIUM IN THE RAT. — E. Labarca and H. Croxatto .....	123
INFLUENCIA DA ATROFIA DO CORTICE SUPRA-RENAL PRODUZIDA PELO RHOTHANE (DDD), SOBRE A GLANDULA SUBMAXILAR DO CÃO. — J. A. Osorio e A. Kraemer .....	128
ON THE MECHANISM OF "EXTERNAL INHIBITION". — M. Russek .....	133
VASCULAR REACTIVITY OF RATS WITH DESOXYCORTICOSTERONE AND METACORTICOID HYPERTENSION. — E. A. Carlini, A. H. Sampaio and A. C. M. Paiva .....	138
SEGUNDO CONGRESO DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS ...	143



